

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

 **BLACK BORDERS**

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



世界知的所有權機關

國際事務局

PCT

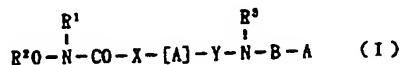
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

WO 93/12075

(51) 國際特許分類 5 C07C 259/06, 311/08, 311/21 C07D 209/18, A61K 31/16 A61K 31/40		A1	(11) 國際公開番号 (43) 國際公開日 1993年6月24日 (24.06.1993)	WO 93/12075
<p>(21) 國際出願番号 PCT/JP92/01593 (22) 國際出願日 1992年12月7日 (07. 12. 92)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平3/350793 1991年12月10日 (10. 12. 91) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大谷光昭 (OHTANI, Mitsuaki) [JP/JP] 〒630 奈良県奈良市高畑町1342 Nara, (JP) 有田 卓 (ARITA, Hitoshi) [JP/JP] 〒666-01 兵庫県川西市水明台1-5-4 Hyogo, (JP) 杉田憲治 (SUGITA, Kenji) [JP/JP] 〒651-13 兵庫県神戸市北区磨眉台4-7-2 Hyogo, (JP) 松浦亨治 (MATSUURA, Takaharu) [JP/JP] 〒603 京都府京都市北区小山板倉町50 Kyoto, (JP) 白波瀬和裕 (SHIRAHASE, Kazuhiko) [JP/JP] 〒572 大阪府寝屋川市明徳2-5-2-202 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 青山 葵, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号 ツイン21 MIDタワー内 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AT (欧洲特許), BE (欧洲特許), OH (欧洲特許), DE (欧洲特許), DK (欧洲特許), ES (欧洲特許), FR (欧洲特許), GB (欧洲特許), GR (欧洲特許), IE (欧洲特許), IT (欧洲特許), JP, KR, LU (欧洲特許), MC (欧洲特許), NL (欧洲特許), PT (欧洲特許), SE (欧洲特許), US.</p> <p>添付公開書類</p>		國際調査報告書

(54) Title : HYDROXAMIC ACID DERIVATIVE BASED ON AROMATIC SULFONAMIDE

(54) 発明の名称 茄香族カルボンアミド系ヒドロキサム酸誘導体

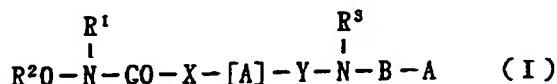


(57) Abstract

A novel hydroxamic acid derivative containing a compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as the active ingredient, which has activities of inhibiting cell growth, vascularization, etc. It has activities of inhibiting hemangioendothelial cell growth and the development of a lymphocyte adhesion factor, and detransformation by ras gene, thus inhibiting cell growth and being efficacious against inflammation and tumor.

(57) 要約

式：



で示される化合物またはその製薬上許容される塩を有効成分として含有する細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用等を有する新規なヒドロキサム酸誘導体。

本発明化合物は、血管内皮細胞増殖抑制作用、リンパ球接着因子発現抑制作用、ras遺伝子による脱形質転換作用を有し、細胞増殖を抑制し、炎症、腫瘍に有効である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア	FR フランス	MW マラウイ
AU オーストラリア	GA ガボン	NL オランダ
BB バルバドス	GB イギリス	NO ノルウェー
BE ベルギー	GN ギニア	NZ ニュージーランド
BF ブルキナ・ファソ	GR ギリシャ	PL ポーランド
BG ブルガリア	HU ハンガリー	PT ポルトガル
EJ ベナン	IE アイルランド	RO ルーマニア
BR ブラジル	IT イタリー	RU ロシア連邦
CA カナダ	JP 日本	SD スーダン
CF 中央アフリカ共和国	KP 朝鮮民主主義人民共和国	SE スウェーデン
CG コンゴ	KR 大韓民国	SK スロバキア共和国
CH スイス	KZ カザフスタン	SN セネガル
CL コート・ジボアール	LI リヒテンシュタイン	SU ソヴィエト連邦
CM カメルーン	LK スリランカ	TD チャード
CS チェコスロバキア	LU ルクセンブルグ	TG トーゴ
CZ チェコ共和国	MC モナコ	UA ウクライナ
DE ドイツ	MG マダガスカル	US 米国
DK デンマーク	ML マリ	VN ベトナム
FI フィンランド	MN モンゴル	
ES スペイン	MR モーリタニア	

明細書

芳香族スルホンアミド系ヒドロキサム酸誘導体

技術分野

本発明は、細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用等を有し、各種炎症性疾患、腫瘍、動脈硬化、消化性潰瘍、更に糖尿病性網膜症などの予防および治療に有効な新規ヒドロキサム酸誘導体に関する。

背景技術

高等動物では、多くの組織や臓器が各々独自の細胞増殖機構を有し、様々な制御機構で調節されている。

また、各種の細胞増殖を正に制御する細胞増殖因子の関与が明らかにされ、これらの過剰産生や過剰応答が原因である異常増殖が種々の疾患と関連があるという報告もある。例えば、癌細胞は増殖を維持していくために、血管の新生を促進させる物質を放出する。この血管新生因子が、血管内皮細胞に対して、強力な増殖促進活性を有することが明らかにされ、更にこのような血管新生は慢性炎症、動脈硬化、消化性潰瘍時にも認められる。血管新生抑制作用を示す化合物としては、DS4152（特開昭63-119500）等が知られているがこれらの活性はまだ十分とは言えない。

また、炎症時にはリンパ球が重要な役割を担っており、血管内皮細胞上に発現したリンパ球と血管壁との接着分子を介した接着現象が認められる。従って、血管内皮細胞における接着分子の発現を阻害したり、接着反応を直接抑制することによっても炎症が抑制されると考えられる。

一方、抗癌剤の開発は癌遺伝子の発見により進歩した。癌遺伝子はsr c、ras、mycなどに代表されるいくつかのグループに分類すること

ができる。しかし、従来の抗癌剤は、DNA合成、RNA合成や蛋白合成、あるいは細胞増殖に関与する因子の活性を阻害することを指標として検索されていたため、正常細胞の増殖も同時に阻害するものが多かった。そこで、癌細胞の増殖は阻害するが正常細胞の増殖は阻害しない物質を見つけることを指標として開発が進められ、61番目のアミノ酸がグルタミンからロイシンに変異することにより活性化したras遺伝子の導入により形質変換したNIH3T3細胞および正常NIH3T3細胞にアザチロシンを投与すると形質変換した細胞の増殖を特異的に阻害することがわかった。また、同時にアザチロシン処理後に約85%の形質変換した細胞が正常の細胞の形態に似た扁平なりバータント細胞に変換することが観察された。リバータント細胞では、正常の細胞への変換に関する遺伝子の発現が活性化されたと考えられる（癌と化学療法 17(3) : part-II, 500-501, 1990）。

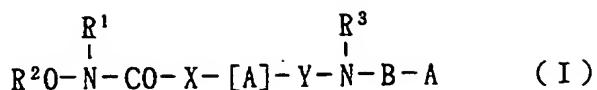
このように正常細胞には作用せず、ras遺伝子により形質転換した細胞を特異的に脱形質転換する薬剤が見出されれば優れた制癌剤となりうると考えられ、このような化合物の開発が望まれている。

発明の開示

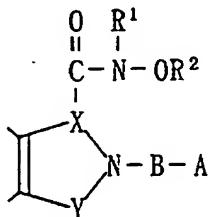
本発明は、①血管内皮細胞増殖抑制作用、②リンパ球接着因子発現抑制作用、③ras遺伝子による脱形質転換作用の3種の作用を有し、細胞増殖を抑制し、炎症、腫瘍に有効な新規なヒドロキサム酸誘導体を提供するものである。

本発明者らは、前述の事情を考慮し鋭意研究した結果、下記一般式で示される化合物が、内皮細胞、リンパ球、腫瘍細胞などの増殖抑制作用を有し、血管新生抑制、抗炎症作用、抗癌作用を有することを見出して本発明を完成した。

即ち、本発明は式（I）



（式中、[A]はそれぞれ置換されていてもよい芳香環または芳香族複素環；Aは水素またはそれぞれ置換されていてもよいアリールもしくは芳香族複素環基；Bは単結合または $-\text{B}_1-\text{B}_2-$ で示される2価の基であり、 B_1 は $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表し、 B_2 はアルキレン、アルケニレン、アルキレンオキシまたはアルケニレンオキシを表す。Xは置換されていてもよいアルキレンであり該アルキレンは鎖中にO、SまたはNのヘテロ原子が介在していてもよく、更に不飽和結合を有していてもよい；Yは単結合、ヘテロ原子または置換されていてもよいアルキレンであり該アルキレンは鎖中にヘテロ原子が介在していてもよく、更に不飽和結合を有していてもよい；またXはYに結合する窒素原子と一緒にになって下記式：



で示される5員以上の含窒素ヘテロ環を形成してもよい； R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、それぞれ置換されていてもよい低級アルキルまたはアリール基を意味する。）

で示される化合物またはその製薬上許容される塩に関する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書中、芳香環とは、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンおよび

フェナントレンを意味し、これらはアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシリルオキシ（アルカノイルオキシ、アロイルオキシ等）、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素およびヨウ素）、ニトロ、ホルミル、アシリル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシリルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシリル）アミノアルキル、シアノアルキルおよびカルボキシアルキル等から選ばれた1以上の基を置換基として有してもよい。アルコキシとは、炭素数1～6個の直鎖状のアルキルオキシを意味し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ等が例示される。

芳香族複素環とは、任意に選ばれる酸素、硫黄または窒素原子を環内に1個以上含み、且つ炭素環もしくは他の複素環と縮合していくてもよい5～6員の環を意味する。

例えばピロール、インドール、カルバゾール、イミダゾール、ピラゾール、ベンズイミダゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、アクリジン、フェナンスリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、ナフチリジン、キノキサリン、1,3,5-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,3-トリアジン、ブテリジン、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、オキサゾール、ベンズオキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,2,5-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、ベンズオキサジア

ゾール、イソチアゾール、ベンズイソチアゾール、チアゾール、ベンズチアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、ベンズチアジアゾール、フラン、ベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン等が挙げられる。これらの複素環は1個以上のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシル）アミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等の基で置換されていてもよい。

アリール基としては、フェニル、ナフチル、アンスリルおよびフェナントリル等が例示される。これらの基はアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ（アルカノイルオキシ、アロイルオキシ等）、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシル）アミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等から選ばれた1

以上の置換基を有してもよい。

芳香族複素環基とは、任意に選ばれる酸素、硫黄または窒素原子を環内に1個以上含み、且つ炭素環もしくは他の複素環と縮合していくてもよい5～6員の環状基を意味する。

例えばピロリル、インドリル、カルバゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ベンズイミダゾリル、ピリジル、キノリル、イソキノリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、フェナジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,2,3-トリアジニル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、テアゾリル、ベンズチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、フリル、ベンゾフリル、チエニル、ベンゾチエニル等が挙げられる。これらの環状基は1個以上のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシル）アミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等の基で置換されていてもよい。

B₂の定義中、“アルキレン”または“アルキレンオキシ”におけるアルキレンとは炭素数1～8個、好ましくは炭素数1～6個のアルキレンを意味し、具体的には例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、アミレン、ヘキシレン、ヘプチレンおよびオクチレン等が挙げられる。

B₂の定義中、“アルケニレン”または“アルケニレンオキシ”におけるアルケニレンとは炭素数2～8個、好ましくは炭素数2～6個のアルケニレンを意味し、鎖中に1個以上の2重結合を有する。形成されうるアルケニレンとは、例えば、ビニレン、1-プロペニレン、2-プロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1,3-ブタジエニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1,3-ペンタジエニレン、1,4-ペンタジエニレン、2,4-ペンタジエニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、1,3-ヘキサジエニレン、1,4-ヘキサジエニレン、1,5-ヘキサジエニレン、2,4-ヘキサジエニレン、2,5-ヘキサジエニレン、3,4-ヘキサジエニレン、3,5-ヘキサジエニレン、1,3,5-ヘキサトリエニレン、1-ヘプテニレン、2-ヘプテニレン、3-ヘプテニレン、4-ヘプテニレン、5-ヘプテニレン、6-ヘプテニレン、1,3-ヘプタジエニレン、1,4-ヘプタジエニレン、1,5-ヘプタジエニレン、1,6-ヘプタジエニレン、2,4-ヘプタジエニレン、2,5-ヘプタジエニレン、2,6-ヘプタジエニレン、3,5-ヘプタジエニレン、3,6-ヘプタジエニレン、4,6-ヘプタジエニレン、1,3,5-ヘプタトリエニレン、2,4,6-ヘプタトリエニレン、1-オクテニレン、2-オクテニレン、3-オクテニレン、4-オクテニレン、5-オクテニレン、6-オクテニレン、7-オクテニ

レン、1,3-オクタジエニレン、1,4-オクタジエニレン、1,5-オクタジエニレン、1,6-オクタジエニレン、1,7-オクタジエニレン、2,4-オクタジエニレン、2,5-オクタジエニレン、2,6-オクタジエニレン、2,7-オクタジエニレン、3,5-オクタジエニレン、3,6-オクタジエニレン、3,7-オクタジエニレン、4,6-オクタジエニレン、4,7-オクタジエニレン、5,7-オクタジエニレン、1,3,5-オクタトリエニレン、1,3,6-オクタトリエニレン、1,3,7-オクタトリエニレン、1,4,6-オクタトリエニレン、1,4,7-オクタトリエニレン、1,5,7-オクタトリエニレン、2,4,6-オクタトリエニレン、2,4,7-オクタトリエニレン、2,5,7-オクタトリエニレンおよび1,3,5,7-オクタテトラエニレン等が挙げられる。

低級アルキルとは、炭素数1～8個のアルキル、好ましくは炭素数1～6個のアルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル等が挙げられ、該アルキルは1個以上のアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドラジノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミド、スルホン酸、ハロゲノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシアルキル、ニトロアルキル、（アシル）アミノアルキル、シアノアルキル、カルボキシアルキル等の基で置換されていてもよい。

Xで示される置換されていてもよいアルキレンとは、炭素数1～15個、好ましくは炭素数2～10、更に好ましくは炭素数2～8のアルキレンを

意味し、具体的には例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、アミレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、ノニレン、デシレン、ウンデシレン、ドデシレン、トリデシレン、テトラデシレンおよびペントデシレン等が挙げられる。

また、Yで示されるアルキレンは炭素数1～6個、好ましくは炭素数1～4個のアルキレンを意味する。

更に、XおよびYで示されるアルキレンは、鎖中に1個以上の2重結合および/または3重結合を有し、アルケニレンまたはアルキニレンを形成してもよい。形成されうるアルケニレンとは、例えば、ビニレン、1-ブロペニレン、2-ブロペニレン、1-ブテニレン、2-ブテニレン、3-ブテニレン、1,3-ブタジエニレン、1-ペンテニレン、2-ペンテニレン、3-ペンテニレン、4-ペンテニレン、1,3-ペンタジエニレン、1,4-ペンタジエニレン、2,4-ペンタジエニレン、1-ヘキセニレン、2-ヘキセニレン、3-ヘキセニレン、4-ヘキセニレン、5-ヘキセニレン、1,3-ヘキサジエニレン、1,4-ヘキサジエニレン、1,5-ヘキサジエニレン、2,4-ヘキサジエニレン、2,5-ヘキサジエニレン、3,4-ヘキサジエニレン、3,5-ヘキサジエニレン、1,3,5-ヘキサトリエニレン、1-ヘプテニレン、2-ヘプテニレン、3-ヘプテニレン、4-ヘプテニレン、5-ヘプテニレン、6-ヘプテニレン、1,3-ヘプタジエニレン、1,4-ヘプタジエニレン、1,5-ヘプタジエニレン、1,6-ヘプタジエニレン、2,4-ヘプタジエニレン、2,5-ヘプタジエニレン、2,6-ヘプタジエニレン、3,5-ヘプタジエニレン、3,6-ヘプタジエニレン、4,6-ヘプタジエニレン、1,3,5-ヘプタトリエニレン、2,4,6-ヘプタトリエニレン、1-オクテニレン、2-オクテニレン、3-オクテニレン、4-オクテニレン、5-オクテニレン、6-オ

クテニレン、7-オクテニレン、1,3-オクタジエニレン、1,4-オクタジエニレン、1,5-オクタジエニレン、1,6-オクタジエニレン、1,7-オクタジエニレン、2,4-オクタジエニレン、2,5-オクタジエニレン、2,6-オクタジエニレン、2,7-オクタジエニレン、3,5-オクタジエニレン、3,6-オクタジエニレン、3,7-オクタジエニレン、4,6-オクタジエニレン、4,7-オクタジエニレン、5,7-オクタジエニレン、1,3,5-オクタトリエニレン、1,3,6-オクタトリエニレン、1,3,7-オクタトリエニレン、1,4,6-オクタトリエニレン、1,4,7-オクタトリエニレン、1,5,7-オクタトリエニレン、2,4,6-オクタトリエニレン、2,4,7-オクタトリエニレン、2,5,7-オクタトリエニレン、1,3,5,7-オクタテトラエニレン、1-ノネニレン、2-ノネニレン、3-ノネニレン、4-ノネニレン、5-ノネニレン、6-ノネニレン、7-ノネニレン、8-ノネニレン、1,3-ノナジエニレン、1,4-ノナジエニレン、1,5-ノナジエニレン、1,6-ノナジエニレン、1,7-ノナジエニレン、1,8-ノナジエニレン、2,4-ノナジエニレン、2,5-ノナジエニレン、2,6-ノナジエニレン、2,7-ノナジエニレン、2,8-ノナジエニレン、3,5-ノナジエニレン、3,6-ノナジエニレン、3,7-ノナジエニレン、3,8-ノナジエニレン、4,6-ノナジエニレン、4,7-ノナジエニレン、4,8-ノナジエニレン、5,7-ノナジエニレン、5,8-ノナジエニレン、6,8-ノナジエニレン、1,3,5-ノナトリエニレン、1,3,6-ノナトリエニレン、1,3,7-ノナトリエニレン、1,3,8-ノナトリエニレン、1,4,6-ノナトリエニレン、1,4,7-ノナトリエニレン、1,4,8-ノナトリエニレン、1,5,7-ノナトリエニレン、1,5,8-ノナトリエニレン、1,6,8-ノナトリエニレン、2,4,6-ノナトリエニレン、2,4,7-ノ

ナトリエニレン、2,4,8-ノナトリエニレン、2,5,7-ノナトリエニレン、2,5,8-ノナトリエニレン、2,6,8-ノナトリエニレン、3,5,7-ノナトリエニレン、3,5,8-ノナトリエニレン、3,6,8-ノナトリエニレン、4,6,8-ノナトリエニレン、1,3,5,7-ノナテトラエニレンおよび2,4,6,8-ノナテトラエニレン等が挙げられる。

また、形成されうるアルキニレンとは、例えば、エチニレン、1-プロピニレン、2-プロピニレン、1-ブチニレン、2-ブチニレン、3-ブチニレン、1,3-ブタジイニレン、1-ペンチニレン、2-ペンチニレン、3-ペンチニレン、4-ペンチニレン、1,3-ペントジイニレン、1,4-ペントジイニレン、2,4-ペントジイニレン、1-ヘキシニレン、2-ヘキシニレン、3-ヘキシニレン、4-ヘキシニレン、5-ヘキシレン、1,3-ヘキサジイニレン、1,4-ヘキサジイニレン、1,5-ヘキサジイニレン、2,4-ヘキサジイニレン、2,5-ヘキサジイニレン、3,5-ヘキサジイニレン、1-ヘプチニレン、2-ヘプチニレン、3-ヘプチニレン、4-ヘプチニレン、5-ヘプチニレン、6-ヘプチニレン、1,3-ヘプタジイニレン、1,4-ヘプタジイニレン、1,5-ヘプタジイニレン、1,6-ヘプタジイニレン、2,4-ヘプタジイニレン、2,5-ヘプタジイニレン、2,6-ヘプタジイニレン、3,5-ヘプタジイニレン、3,6-ヘプタジイニレン、4,6-ヘプタジイニレン、1-オクチニレン、2-オクチニレン、3-オクチニレン、4-オクチニレン、5-オクチニレン、6-オクチニレン、7-オクチニレン、1,3-オクタジイニレン、1,4-オクタジイニレン、1,5-オクタジイニレン、1,6-オクタジイニレン、1,7-オクタジイニレン、2,4-オクタジイニレン、2,5-オクタジイニレン、2,6-オクタジイニレン、2,7-オクタジイニレン、3,5-オクタジイニレン、3,6-オクタジイニレン、3,7-

—オクタジイニレン、4, 6—オクタジイニレン、4, 7—オクタジイニレン、5, 7—オクタジイニレン、1, 3, 5—オクタトリイニレン、1, 3, 6—オクタトリイニレン、1, 3, 7—オクタトリイニレン、1, 4, 6—オクタトリイニレン、1, 4, 7—オクタトリイニレン、1, 5, 7—オクタトリイニレン、2, 4, 6—オクタトリイニレン、2, 4, 7—オクタトリイニレン、2, 5, 7—オクタトリイニレン、1, 3, 5, 7—オクタテトライニレン、1—ノニレン、2—ノニレン、3—ノニレン、4—ノニレン、5—ノニレン、6—ノニレン、7—ノニレン、8—ノニレン、1, 3—ノナジイニレン、1, 4—ノナジイニレン、1, 5—ノナジイニレン、1, 6—ノナジイニレン、1, 7—ノナジイニレン、1, 8—ノナジイニレン、2, 4—ノナジイニレン、2, 5—ノナジイニレン、2, 6—ノナジイニレン、2, 7—ノナジイニレン、2, 8—ノナジイニレン、3, 5—ノナジイニレン、3, 6—ノナジイニレン、3, 7—ノナジイニレン、3, 8—ノナジイニレン、4, 6—ノナジイニレン、4, 7—ノナジイニレン、4, 8—ノナジイニレン、5, 7—ノナジイニレン、5, 8—ノナジイニレン、6, 8—ノナジイニレン、1, 3, 5—ノナトリイニレン、1, 3, 6—ノナトリイニレン、1, 3, 7—ノナトリイニレン、1, 3, 8—ノナトリイニレン、1, 4, 6—ノナトリイニレン、1, 4, 7—ノナトリイニレン、1, 4, 8—ノナトリイニレン、1, 5, 7—ノナトリイニレン、1, 5, 8—ノナトリイニレン、1, 6, 8—ノナトリイニレン、2, 4, 6—ノナトリイニレン、2, 4, 7—ノナトリイニレン、2, 4, 8—ノナトリイニレン、2, 5, 7—ノナトリイニレン、2, 5, 8—ノナトリイニレン、2, 6, 8—ノナトリイニレン、3, 5, 7—ノナトリイニレン、3, 5, 8—ノナトリイニレン、3, 6, 8—ノナトリイニレン、4, 6, 8—ノナトリイニレン、1, 3, 5, 7—ノナテトライニレンおよび2, 4, 6, 8—ノナテトライニレン等が挙げられる。

更に、該アルキレンの鎖中の任意の位置にヘテロ原子が介在していてもよく、その場合、 $-CH_2-$ は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR-$ に $-CH=$ または $=CH-$ は $-N=$ 、 $=N-$ に変わる。

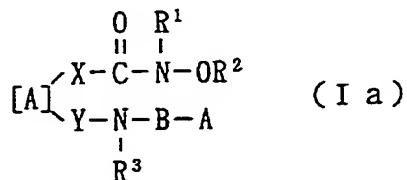
また、該アルキレンはアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ（アルカノイルオキシ、アロイルオキシ等）、カルボキシ、エステル（アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル等）、シアノ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ハロゲン、ニトロ、ホルミル、アシル（アルカノイル、アロイル等）、（チオ）カルバモイル、（チオ）カルバモイルオキシ、（チオ）ウレイド、スルホンアミド、モノもしくはジ置換スルホンアミドおよびスルホン酸等）よりなる群から選ばれた1個以上の互いに同一または相異なる置換基を有していてもよい。ただし、アルケニルおよびアルキニルの例示については、前述のアルケニレンおよびアルキニレンの例示に準ずる。

また、XがYに結合する窒素原子と一緒にになって形成する5員以上のヘテロ環としては、ピロール、ピロリン、イミダゾール、ピラゾール、2,3-ジヒドロイミダゾール、2,3-ジヒドロピラゾール、2,3-ジヒドロオキサゾール、1,5-ジヒドロイソキサゾール、2,3-ジヒドロイソキサゾール、2,3-ジヒドロイソキサゾール、2,3-ジヒドロチアゾール、1,2-ジヒドロピリミジン、3,4-ジヒドロピリミジン、1,2-ジヒドロピリミジン、3,4-ジヒドロピラジン、1,2-ジヒドロピラジンおよび1,2-ジヒドロピリジン等が挙げられる。そのとき基 $-CO-N(R^1)-OR^2$ は基Xの任意の位置に置換しうる。本発明は、式(I)で示される化合物と形成しうる全ての塩を包含する。一般的には、有機または無機酸や有機または無機塩基と塩を形成しうるが、例えば、無機塩基

としては、アルカリ金属（ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウムなど）などが挙げられ、有機塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミンなどが、無機酸としては例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など、有機酸としては例えば辛酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、D-トルエンスルホン酸などが挙げられ、塩基性または酸性アミノ酸としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、グルタミン酸などが用いられるが、特に無機酸との塩、または無機塩基との塩が好ましい。

また、前記例示にとらわれることなく、本発明化合物は薬理学的に許容しうるエステル体やその他の誘導体の形もとりうる。形成された塩、エステルおよび誘導体が実質的に温血動物に対して無毒であり、生体内で本発明化合物に変換されうるものであれば、それらは全て本発明の意図するところである。

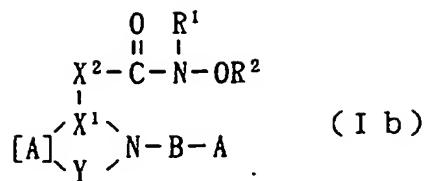
本発明化合物は式 (I a)



(式中、 [A]、A、B、R¹、R²、R³、XおよびYはそれぞれ前記と同意義を有する。)

あるいはXがYに結合するNと一緒にになって5員以上の含窒素ヘテロ環を

形成して式 (I b)

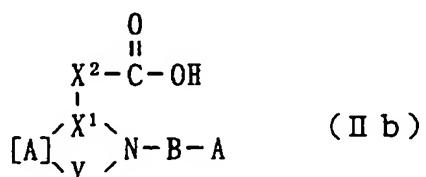
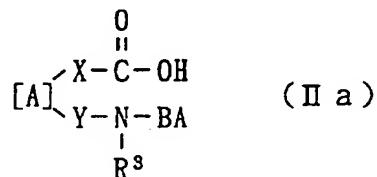


(式中、 X^1-X^2 は X と同意義を有し、 X^1 は環形成部分、 X^2 は環外部分を示し、 $[\text{A}]$ 、 A 、 B 、 R^1 、 R^2 および Y はそれぞれ前記と同意義を有する。) で示される化合物に関する。

(I b) の場合、基 $-\text{CO-N}(\text{R}^1)-\text{OR}^2$ は基 X の任意の位置に置換しうる。

本発明化合物の製造法を以下に示す。

本発明化合物 (I) は、次式で示される化合物 (II a) または (II b)



(式中、 $[\text{A}]$ 、 A 、 B 、 R^3 、 X 、 X^1-X^2 および Y はそれぞれ前記と同意義を有する。)

で示される化合物にカルボン酸活性化剤を反応させて、カルボキシル基に

おける反応性誘導体に導き、次いでこれにヒドロキシルアミン類を反応させることによって得られる。

化合物(I I)とカルボン酸活性化剤の反応において、カルボン酸活性化剤としては、例えばチオニルクロライド、オキシ塩化リン、五塩化リン、クロル炭酸エステル(例えば、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル等)、オキザリルクロライド、カルボジイミド類(例えば、N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)等)およびヒドロキシイミド(例えば、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド)等が挙げられる。この反応は通常、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミドまたはこれらの混合溶媒などの存在下にて実施される。本反応は反応温度は0~50°C、好ましくは室温付近で0.5~10時間、好ましくは1~3時間実施される。

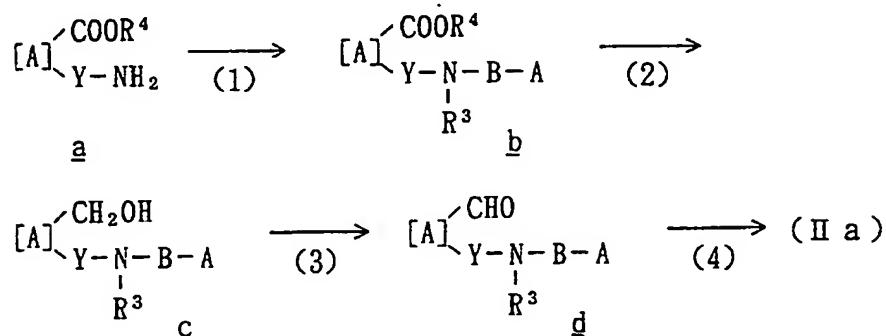
この反応でカルボン酸活性化剤と反応させて得られた酸無水物、酸ハイドまたは活性エステルは、次いでヒドロキシルアミン類と反応させる。本反応は、ジクロルメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトンなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の脱酸剤の存在下にて、無水または含水下の条件で実施される。更に、本反応は反応温度0~50°C、好ましくは室温付近で0.1~10時間、好ましくは0.5~2時間実施される。

ヒドロキシアミン類とは、ヒドロキシアミン、N-メチルヒドロキシアミン、O-メチルヒドロキシアミンおよびこれらの塩酸塩および硫酸塩を意味する。

得られた化合物(I)は、通常の精製手段、即ち再結晶、クロマトグラフィー等により単離される。

出発原料である化合物(II)は下記の方法により製造される。

(a) 製造法A (IIaの合成)



(式中、[A]、A、B、R³およびYはそれぞれ前記と同意義を有し、R⁴は水素、置換されていてもよい低級アルキルまたはアリール基を意味する。) (1) 本反応は、化合物aに塩基性物質存在下、酸ハロゲン化物(置換スルホン酸ハロゲン化物または置換カルボン酸ハロゲン化物)をテトラヒドロフラン等の溶媒中、反応させてスルホニル化またはカルボニル化し、化合物bを得る工程である。本反応は、0~50℃、好ましくは室温付近で0.1~20時間、好ましくは1~5時間程度で達成される。

塩基性物質としては、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミンまたはピリジンなどが用いられる。

スルホン酸ハロゲン化物としては、塩化ベンゼンスルホニレン、臭化ベンゼンスルホニレンを用いるが置換スルホン酸ハロゲン化物としては、塩化メトキシベンゼンスルホニレン、塩化ハロゲンベンゼンスルホニレン、塩化ヒドロキシベンゼンスルホニレン、塩化アミノベンゼンスルホニレンおよびそれらのナフチル誘導体等の所望の置換基を有するスルホン酸誘導

体を用いることができる。カルボン酸ハロゲン化物としては、ベンゾイルクロライド、ベンジルオキシカルボニルクロライド、オキザリルクロライドおよびそれらの所望の置換基を有するカルボン酸誘導体を用いることができる。

(2) 本反応は、化合物bを有機溶媒中、還元剤の存在下で還元反応に付すことにより化合物cを得る工程である。

本反応は、0～50°C、好ましくは室温付近で10時間、好ましくは1～3時間実施される。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノールおよびエタノール等が用いられる。

還元剤としては、還元反応に通常用いられるものなら全て用いられるが、リチウムアルミニウムハイドライド、ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ナトリウムボロハイドライドおよびリチウムボロハイドライド等が好ましい。

(3) 本反応は、化合物cを例えば適当な有機溶媒中、酸化剤の存在下、酸化反応に付すことにより化合物dを得る工程である。

本反応は、0～50°C、好ましくは室温付近で、0.5～5時間、好ましくは1～3時間実施される。

有機溶媒としては、塩化メチレンおよびアセトン等が用いられるが塩化メチレンが特に好ましい。

酸化剤としては、シュウ酸クロライド-ジメチルスルホキシド、三酸化イオウ-ピリジン錯体、クロム酸-ピリジン錯体およびジメチルスルホキドが用いられるが、中でもピリジニウムクロロクロメートが特に好ましい。

(4) 本工程は、wittig反応として周知の反応である。即ち、化合

物 d に式： $(Ph)_3P^+R^7COOR^8Hal$

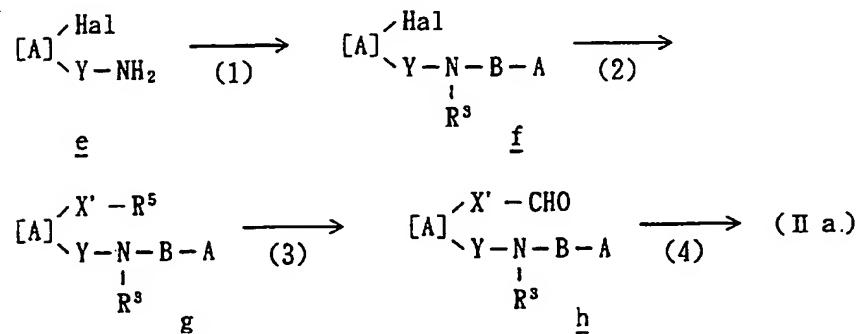
(式中、 Hal はハロゲンを意味し、 R⁷ は前記 X より炭素が 1 個少ない置換基を有してもよいアルキレンであり、該アルキレンは鎖中に O 、 S または N のヘテロ原子が介在していてもよく、更に不飽和結合を有していてもよい。 R⁸ は水素または低級アルキルをそれぞれ意味する。)

で示されるホスホニウム塩を不活性溶媒中、強塩基の存在下、活性化させ 0 ~ 50 °C 、好ましくは室温付近で反応させることにより実施される。更に、 R⁸ が水素以外の時は常法の加水分解によって目的の化合物 (II a) が得られる。

不活性溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよび t - ブタノール等が用いられる。

強塩基としては、カリウム tert - ブトキサイド、リチウムジイソプロピルアミド、水素化ナトリウムおよび n - ブチルリチウム等が用いられるが、カリウム tert - ブチレートが最も好ましい。

(b) 製造法 B (アルキニレンを有する II a の合成)



(式中、 [A] 、 A 、 B 、 R³ および Y はそれぞれ前記と同意義を有し、 Hal はハロゲンを意味し、 X' は -エチニレン -X³ (X³ は単結合または置換されていてもよいアルキレンであり、該アルキレンは鎖中に O 、 S

またはNのヘテロ原子が介在していてもよく、更に不飽和結合を有してもよく、[A]に直結したエチニレンに結合し、Xの一部分を形成する。)を意味し、R⁵は-COO R⁴(R⁴は前記と同意義を有する。)、-CH₂OR⁶(R⁶はアルコール保護基)および-CN等のアルデヒドに変換可能な官能基を意味する。)

(1) 化合物eを前述と同様の方法でスルホニル化またはカルボニル化することにより化合物fを得る。

(2) 化合物fとパラジウムビストリフェニルホスフィンジクロライド、ヨウ化銅および末端アセチレン化合物の混合物を有機溶媒中、塩基の存在下で好ましくは加熱下にて8~48時間、更に好ましくは10~30時間還流することにより、化合物gを得る。

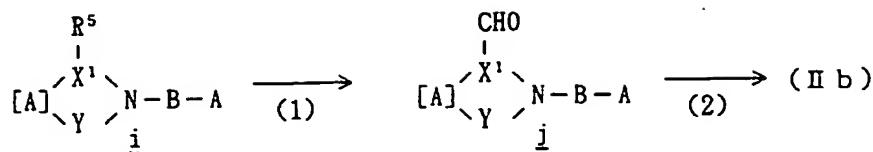
有機溶媒としては、ベンゼン、トルエン、エーテル、テトラヒドロフラン、ピリジンおよびトリエチルアミン等が用いられる。

塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシリルアミン、ピリジン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、n-ブチルアミンおよびジイソプロピルアミン等が用いられる。

(3) 化合物gのR⁵のエステル、ニトリルなどを水素化リチウムアルミニウムおよびその類縁還元剤などで還元したり、アルコール保護基であるR⁶を除去した1級アルコールを製造法A(3)と同様の条件下で酸化することにより化合物hを得る。

(4) 化合物hを製造法A(4)と同様の条件下でWittig反応に付すことにより化合物(I I a)を得る。

(c) 製造法C(I I bの合成法)



(式中、 [A]、 A、 B、 X¹、 Y および R⁵ はそれぞれ前記と同意義を有する。) (1) 原料として既に環を有する化合物 i を用いた場合は、製造法 B (3) と同様に反応させることにより化合物 j を得る。

(2) 化合物 j を製造法 A (4) と同様の条件下で Wittig 反応に付すことにより化合物 (II b) を得る。

また、市販品 j を用いた場合は (1) は省略される。

本発明化合物であるヒドロキサム酸誘導体は不斉中心の存在により、光学活性を有する化合物が存在する。従って、本発明化合物 (I) は光学活性化合物およびラセミ化合物のいずれも含むことを意味する。

本発明化合物は、経口的または非経口的に投与することができる。経口投与により場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固体剤；水剤；油性懸濁剤；またはシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液体のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性または油性懸濁注射剤として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤等のいずれも用いることができ、また他の添加剤、例えば保存剤、安定剤等を含むものであってよい。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口的には、1日あたり 0.05 ~ 1000 mg、好ましくは、10 ~ 500 mg、または非経口的には、1日あ

たり0.01~300mg、好ましくは0.05~100mgであり、これを1~5回に分割して投与すればよい。

以下に実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、これらによって本発明の範囲は限定されるものではない。

実施例で用いられる略字は、以下に示す意味を表わす。

M e : メチル

E t : エチル

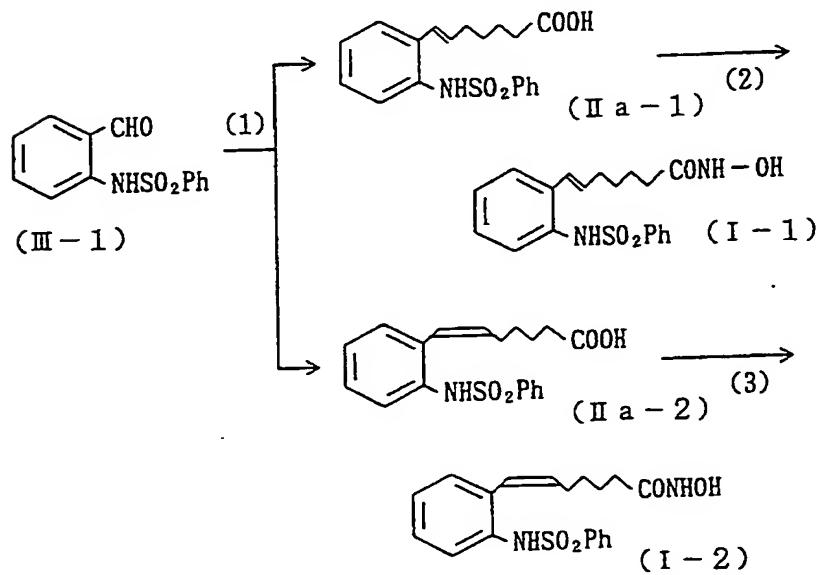
P h : フェニル

T H F : テトラヒドロフラン

D M F : N,N-ジメチルホルムアミド

実施例1

(6 E) - 7 - (2-フェニルスルフォニルアミノフェニル) ヘプテノヒドロキサム酸 (I-1) および (6 Z) - 7 - (2-フェニルスルフォニルアミノフェニル) ヘプテノヒドロキサム酸 (I-2)



(1) 窒素雰囲気下、5-カルボキシペンチルトリフェニレンホスホニウムプロマイド9.60 g (21.0 mmol) にTHF 80 mlを加えた懸濁液にカリウム *tert*-ブチレート4.58 g (40.8 mmol) を0°Cで加える。室温で1時間攪拌した後、0°Cに再び冷却して、化合物(I I I - 1) 1.57 g (6.0 mmol) のTHF溶液20 mlを加える。0°Cのまま、1.5時間攪拌を続けた後、反応液をトルエンと水に分配し、水層をトルエンで洗浄する。次に、水層を塩化メチレンと2N塩酸に分配し、有機層を水で洗浄した後、乾燥、濾過、濃縮を行なうと化合物(I I a - 1)と(I I a - 2)の混合物が得られる。カラムクロマトグラフィーにより分離、精製するとそれぞれ純粋な化合物(I I a - 1) 0.860 g (2.39 mmol、収率40%)と化合物(I I a - 2) 0.675 g (1.88 mmol、収率31%)が得られる。

化合物(I I a - 1) : 融点: 116-119°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.55 (m, 2H); 1.55-1.78 (m, 2H); 2.10 (d t, J=6.7, 6.7Hz, 2H); 2.39 (t, J=7.0Hz, 2H); 5.90 (dt, J=15.7, 6.5 Hz, 1H); 6.12 (d, J=15.7Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.06-7.62 (m, 7H); 7.66-7.84 (m, 2H)

IR (Nujol) : 3400-2200, 3270, 1702, 1650

元素分析値(%) C₁₉H₂₁NO₄Sとして

計算値: C, 63.48; H, 5.90; N, 3.90; S, 8.92

実測値: C, 63.20; H, 5.92; N, 3.84; S, 8.99

化合物(I I a - 2) : 融点: 82°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.15-1.65 (m, 4H); 1.92 (dt, J=7.4, 7.4Hz, 2H); 2.28 (t, J=7.2Hz, 2H); 5.77 (dt, J=11.3, 6.9Hz, 1H); 5.90 (d, J=11.3Hz, 1H); 6.62 (s, 1H); 6.93-7.30 (m, 3H); 7.35-7.62 (m, 4H);

7.68-7.82 (m, 2H)

IR (Nujol) : 3520-2400, 3310, 3140, 1712

元素分析値 (%) C₁₉H₂₁N₂O₄Sとして

計算値 : C, 63.48; H, 5.90; N, 3.90; S, 8.92

実測値 : C, 63.38; H, 5.91; N, 3.85; S, 8.62

(2) 化合物 (II a-1) 359mg (1.0mmol) のDMF溶液4mlに、N-ヒドロキシスクシンイミド230mg (2.0mmol)、N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド412mg (2.0mmol) を加える。室温で4時間攪拌した後、ヒドロキシリルアミン塩酸塩208mg (3mmol)、トリエチルアミン418μl (3mmol) を加えて、更に1晩攪拌を続ける。反応液を酢酸エチルと塩酸に分配し、有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄後、乾燥、濾過、濃縮をする。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製すると目的物 (I-1) 160mg (0.427mmol、収率: 43%) が得られる。

¹H NMR (DMSO) δ : 1.14-1.40 (m, 2H); 1.40-1.60 (m, 2H); 1.85-2.10 (m, 4H); 6.02 (dt, J=15.8, 6.6Hz, 1H); 6.39(d, J=15.8Hz, 1H); 6.90-7.03 (m, 1H); 7.03-7.22 (m, 2H); 7.37-7.70 (m, 6H); 8.68 (s, 1H); 9.69 (brs, 1H); 10.37 (s, 1H)

IR (Nujol) : 3700-2080, 1640

元素分析値 (%) C₁₉H₂₂N₂O₄S·0.4H₂Oとして

計算値 : C, 59.78; H, 6.03; N, 7.34; S, 8.40

実測値 : C, 59.83; H, 5.87; N, 7.33; S, 7.99

(3) 化合物 (II a-2) を工程 (2) と同様に反応させることにより、目的化合物 (I-2) (収率: 42.6%)を得る。

¹H NMR (DMSO) δ : 1.12-1.56 (m, 4H); 1.80-2.05 (m, 4H); 5.49 (d

t, J=11.6, 7.1Hz, 1H); 6.31(d, J=11.6Hz, 1H); 7.00-7.27 (m, 4H); 7.43-7.74 (m, 5H); 8.67 (m, 1H); 9.59 (m, 1H); 10.33 (m, 1H)

I R (Nujol) : 3480-2440, 3330, 3270, 3195, 1630, 1575, 1535

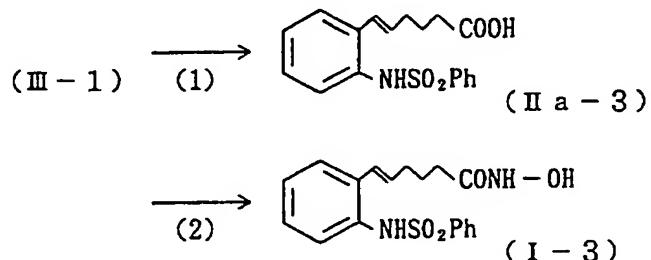
元素分析値 (%) C₁₉H₂₂N₂O₄Sとして

計算値 : C, 60.93; H, 5.93; N, 7.48; S, 8.56

実測値 : C, 60.75; H, 5.90; N, 7.46; S, 8.45

実施例 2

(5E)-6-(2-フェニルスルフォニルアミノフェニル)ヘキサノヒドロキサム酸 (I-3)



(1) 窒素雰囲気下、4-カルボキシブチルトリフェニレンホスホニウムプロマイド 13.3 g (30 mmol) に THF 100 ml を加えた懸濁液にカリウム *tert*-ブトキサイド 6.6 g (58.8 mmol) を 0°C で加える。室温で 40 分間攪拌した後、-20°C に冷却して化合物 (III-1) 2.24 g (8.57 mmol) の THF 溶液 10 ml を 15 分以上かけてゆっくり加える。-15°C で 30 分間攪拌した後、2 時間かけて 0°C まで温度をあげながら攪拌を続ける。反応液をトルエンと水に分配し、有機層を水で洗浄した後、水層を合わせてトルエンで洗浄する。次にこの水層を塩化メチレンと 2 N 塩酸に分配し、有機層を水で洗浄後、乾燥、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、再結晶すると目的物 (I-3) 2.13 g (6.17 mmol、収率 72.0%) が得られる。

融点：130—132℃

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.76 (quint, J=7.1Hz, 2H); 2.18 (dt, J=6.8, 7.1Hz, 2H); 2.39 (t, J=7.1Hz, 2H); 5.89 (dt, J=15.5, 6.8Hz, 1H); 6.15 (d, J=15.5Hz, 1H); 6.83 (s, 1H); 7.02-7.65 (m, 7H); 7.65-7.85 (m, 2H)

IR (Nujol) : 3400-2200, 3300, 1708, 1578

元素分析値 (%) C₁₈H₁₉N₂O₄Sとして

計算値 : C, 62.58; H, 5.56; N, 4.06; S, 9.28

実測値 : C, 62.35; H, 5.52; N, 4.11; S, 9.34

(2) 化合物 (I I a-3) を実施例 1 (2) と同様に反応させることにより、目的化合物 (I - 3) (収率: 67%) が得られる。

¹H NMR (DMSO) δ : 1.42-1.70 (m, 2H); 1.82-2.13 (m, 4H); 6.02 (d, t, J=15.8, 6.6Hz, 1H); 6.40(d, J=15.8Hz, 1H); 6.88-7.04 (m, 1H); 7.04-7.23 (m, 2H); 7.36-7.72 (m, 6H); 8.72 (brs, 1H); 9.79 (brs, 1H); 10.37 (brs, 1H)

IR (CHCl₃) : 3480-2600, 3350, 1665

質量分析LSIMS m/z = 361 [M+H]、721 [2M+H] +

HRLSIMS : C₁₈H₂₁N₂O₄Sとして

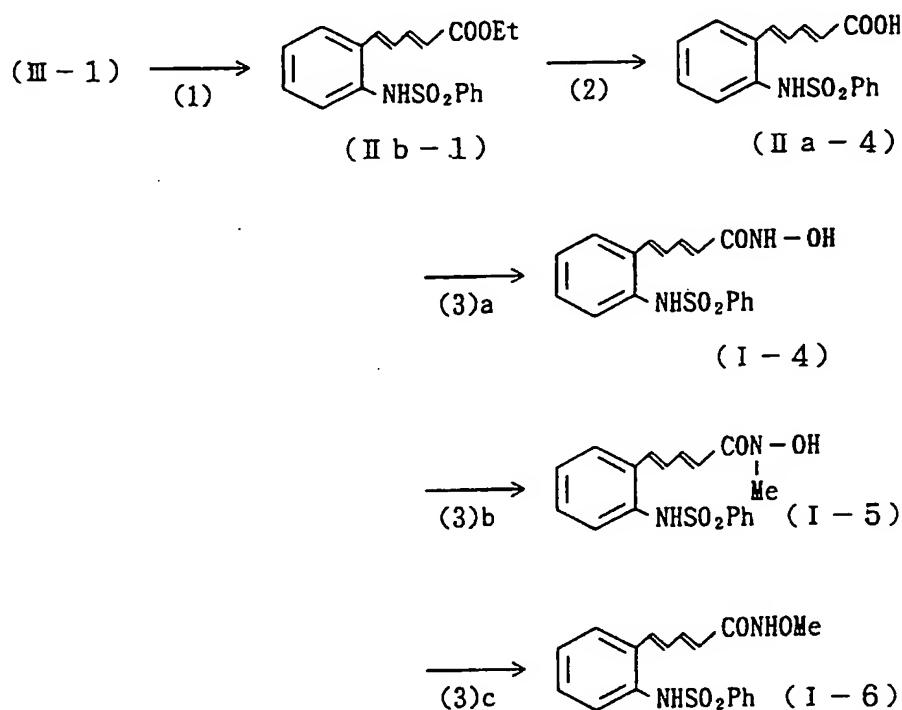
計算値 : 361、1221

実測値 : 361、1226

実施例3

(2E) (4E)-5-(2-フェニルスルフォニルアミノフェニル)
ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-4)、(2E) (4E)-N-メチル
-5-(2-フェニルスルフォニルアミノフェニル) ペンタジエノヒドロ
キサム酸 (I-5) および (2E) (4E)-O-メチル-5-(2-フェ

ニルスルフォニルアミノフェニル) ペンタジエノヒドロキサム酸 (I - 6)



(1) 窒素気流下、4-エトキシカルボニレン-2-プロペニレントリフェニレンホスホニウムプロマイド 14.15 g (31.1 mmol) の THF 懸濁液 200 ml にカリウム tert-ブトキサイド 3.38 g (30.1 mmol) を 0°C で加えて、室温で 1 時間攪拌する。再び、0°C に冷却して化合物 (II-1) 2.62 g (10.0 mmol) の THF 溶液 50 ml を 10 分以上かけてゆっくり加える。室温で約 1 時間攪拌を続けた後、反応液を酢酸エチルと 2 N 塩酸に分配する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濾過、減圧濃縮する。シリカゲルカラムクロマログラフィーにて精製し、エーテル-ヘキサンより再結晶を行なうと目的物 (II b-1) 2.65 g (7.41 mmol、収率 74%) が得られる。融点：120.5 – 121.5°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H); 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H); 5.93 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.57 (brs, 1H); 6.62 (dd, J=15.2Hz, 10.2Hz, 1H); 6.77 (d, J=15.2Hz, 1H); 7.13-7.35 (m, 4H); 7.35-7.63 (m, 4H); 7.63-7.80 (m, 2H)
 I R (KBr) : 3245, 2990, 1700, 1622, 1600, 1569, 1338, 1242, 1175, 1162, 1138, 1090, 1005, 589, 555

元素分析値 (%) C₁₉H₁₉NO₄Sとして

計算値 : C, 63.85; H, 5.36; N, 3.92; S, 8.97

実測値 : C, 63.79; H, 5.33; N, 3.90; S, 8.88

(2) 化合物 (II b-1) 2.60 g (7.27 mmol) のメタノール溶液 30 ml に、1N水酸化ナトリウム溶液 21.8 ml (21.8 mmol) を加えて、約3時間半攪拌を続ける。反応液を酢酸エチルと水に分配し、次に水層を酢酸エチルと塩酸に分配する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮を行なう。酢酸エチルーエーテル-ヘキサン系より再結晶を行ない、目的物 (II a-4) 2.07 g (6.29 mmol、収率 87%) を得る。

融点 : 241.5-243.5°C

¹H NMR (DMSO) δ : 5.95 (d, J=14.6Hz, 1H); 6.77-7.17 (m, 4H); 7.

17-7.35 (m, 2H); 7.41-7.75 (m, 6H); 9.88 (brs, 1H); 12.30 (brs, 1H)

I R (KBr) : 3680-2000, 3260, 1676, 1620, 1600, 1330, 1314, 1280,

1168, 1155, 997, 752, 719, 591

元素分析値 (%) C₁₇H₁₅NO₄Sとして

計算値 : C, 61.99; H, 4.59; N, 4.25; S, 9.73

実測値 : C, 61.74; H, 4.69; N, 3.95; S, 9.44

(3) (a) 化合物 (II a-4) 645 mg (1.96 mmol) の塩化メチ

レン懸濁液 8 ml にオキザリルクロライド 0.60 ml (6.88 mmol) と DMF 1 滴を加える。室温で 30 分間、更に 40 °C で 1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して、酸クロライドを得る。別の容器にヒドロキシルアミン塩酸塩 695 mg (10.0 mmol) の THF 懸濁液 12 ml を用意し、飽和 NaHCO₃ 溶液 8.0 ml を加えて室温で 5 分間攪拌する。この溶液に先程調整した酸クロライドの THF 溶液 8 ml を加えて、室温で 30 分間激しく攪拌を続ける。反応液を酢酸エチルと 2 N 塩酸に分配して有機層を水、飽和食塩水で洗浄する。減圧下で濃縮して結晶化すると目的化合物 (I-4) 400 mg (1.16 mmol、収率 59%) が得られる。

¹H NMR (DMSO) δ : 5.94 (d, J=14.4 Hz, 1H); 6.73-7.08 (m, 4H); 7.14-7.30 (m, 2H); 7.43-7.74 (m, 6H); 8.99 (brs, 1H); 9.87 (brs, 1H); 10.74 (brs, 1H)

I R (Nujol) : 3420-2760, 3300, 3140, 1640, 1595, 1550

元素分析値 (%) C₁₇H₁₆N₂O₄S•0.2H₂O として

計算値 : C, 58.66; H, 4.76; N, 8.05; S, 9.21

実測値 : C, 58.61; H, 4.78; N, 7.94; S, 9.28

(3) (b) 化合物 (IIa-4) に N-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を反応させて、工程 (a) と同様に処理することにより、目的物 (I-5) (収率 : 89%) が得られる。分解点 : 192.5 - 193.5 °C

¹H NMR (DMSO) δ : 3.19 (s, 3H); 6.63-7.12 (m, 4H); 6.71 (d, J=4.4 Hz, 1H); 7.12-7.30 (m, 2H); 7.40-7.75 (m, 6H); 9.87 (s, 1H); 10.01 (s, 1H)

I R (KBr) : 3340, 3060, 2810, 1639, 1594, 1321, 1160, 999, 591, 5

54

元素分析値 (%) C₁₈H₁₈N₂O₄S として

計算値 : C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82; S, 8.95

実測値 : C, 60.17; H, 5.10; N, 7.55; S, 8.72

(3) (c) 化合物 (II a-4) に o-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を反応させ、工程 (a) と同様に処理することにより、目的化合物 (I-6) (収率 : 54%) が得られる。融点 : 174-175.5 °C

¹H NMR (DMSO) δ : 3.65 (s, 3H); 5.77-6.04 (m, 1H); 6.75-6.94 (m, 2H); 6.94-7.15 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 2H); 7.40-7.77 (m, 6H); 9.87 (s, 1H); 11.24 (s, 1H)

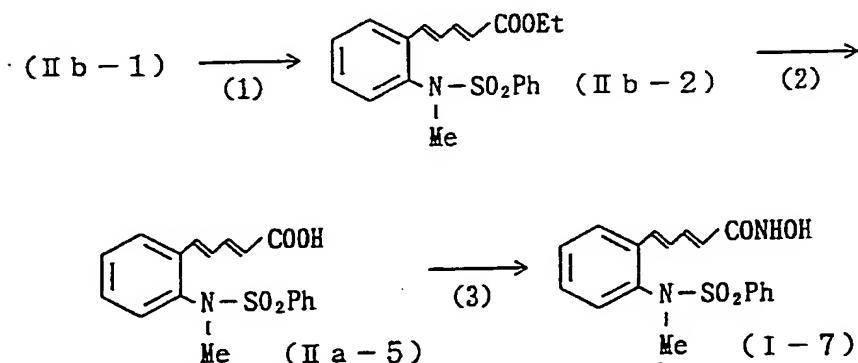
I R (KBr) : 3680-2320, 3330, 1662, 1620, 1502, 1485, 1448, 1330, 1160, 1092, 1060, 998, 755, 688, 588, 552

元素分析値 (%) C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして

計算値 : C, 60.32; H, 5.06; N, 7.82; S, 8.95

実測値 : C, 60.17; H, 5.14; N, 7.87; S, 8.98

実施例 4



(2E) (4E)-5-[2-(N-メチルフェニルスルホニルアミノ)フェニル]-2,4-ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-7)

(1) 化合物 (II b-1) 1.4 g (3.92 mmol) を酢酸エチル 10 mL に溶かし、別に調整したジアゾメタンのエーテル溶液を加える。黄色が消

えなくなったら、室温以下で減圧下で濃縮する。残渣をローバーカラムクロマトグラフィーにより精製すると目的物 (I I b - 2) 1.15 g (3.10 mmol、収率：79%) が得られる。融点：107-109°C
¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (d, J=7.0Hz, 3H); 3.18 (s, 3H); 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H); 5.99 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.71 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H); 6.86 (dd, J=15.2, 10.8Hz, 1H); 7.13-7.77 (m, 10H)
IR (Nujol) : 1705, 1622, 1544

元素分析値 (%) C₂₀H₂₁NO₄Sとして

計算値 : C, 64.66; H, 5.71; N, 3.77; S, 8.63

実測値 : C, 64.61; H, 5.69; N, 3.79; S, 8.51

(2) 化合物 (I I b - 2) 320 mg (0.86 mmol) のDMSO 4 ml-THF 1 mlの混合溶液に1N水酸化カリウム溶液 1.72 ml (1.72 mmol) を加えて2時間攪拌する。反応液をメチルエチルケトンと1N塩酸に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、濾過、濃縮する。残渣を酢酸エチル5 mlに溶かし、ミリポアを用いて濾過を行ない、濃縮後エーテルより再結晶すると目的化合物 (I I a - 5) 228 mg (0.66 mmol、収率77%) が得られる。

融点 : 188-190°C

¹H NMR (DMSO) δ : 3.14 (s, 3H); 6.04 (d, J=15.0Hz, 1H); 6.73 (d d, J=7.8, 1.2Hz, 1H); 7.02-7.46 (m, 5H); 7.76-7.90 (m, 6H); 12.34 (brs, 1H)

IR (Nujol) : 3340-2000, 1678, 1618, 1592

元素分析値 (%) C₁₈H₁₇NO₄Sとして

計算値 : C, 63.00; H, 5.00; N, 4.08; S, 9.37

実測値 : C, 62.76; H, 4.99; N, 4.09; S, 9.38

(3) 化合物 (II a-5) を実施例3(3)(a)と同様に反応させることにより目的物 (I-7) (収率: 71%) が得られる。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.15 (s, 3H); 5.88-6.20 (brm, 1H); 6.66-6.95 (m, 2H); 7.05-7.87 (m, 10H) I R (Nujol) : 3680-2000, 3180, 1648, 1610

元素分析値 (%) C₁₈H₁₈N₂O₄S・0.2C₄H₁₀O・0.2H₂Oとして

計算値: C, 59.92; H, 5.46; N, 7.43; S, 8.51

実測値: C, 59.95; H, 5.52; N, 7.47; S, 8.31

質量分析: LSIMS m/z: 359 [M+H]⁺, 717 [2M+H]⁺

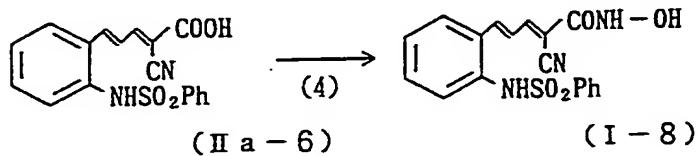
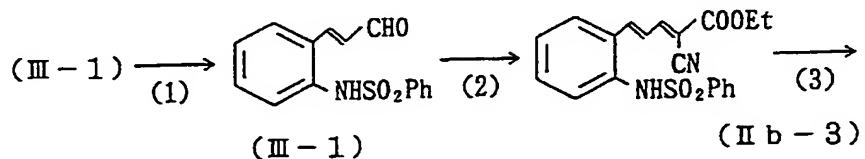
HR LSIMS: C₁₈H₁₉N₂O₄Sとして

計算値: 359.1065

実測値: 359.1066

実施例5

(2E) (4E)-5-(2-フェニルスルホニルアミノフェニル)-2-シアノペンタジエノヒドロキサム酸 (I-8)



(1) 化合物 (III-1) 2.09 g (8mmol) のベンゼン溶液 100 mL にトリフェニレンホスホラニリデンアセトアルデヒド 2.92 g (9.59 mmol) を加えて、1時間還流する。反応混合物をシリカゲルクロマトグ

ラフィーにて精製し、エーテルより結晶化すると目的物 (I I I' - 1) 1.96 g (6.82 mmol、収率：85%) が得られる。融点：135-136°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.55 (dd, J=15.9, 7.6Hz, 1H); 6.81 (brs, 1H); 7.04-7.18 (m, 1H); 7.20-7.80 (m, 9H); 9.52 (d, J=7.6Hz, 1H)
IR (KBr) : 3260, 2830, 2750, 1672, 1622, 1599

元素分析値 (%) C₁₅H₁₃N₃O₃Sとして

計算値 : C, 62.70; H, 4.56; N, 4.87; S, 11.16

実測値 : C, 62.47; H, 4.65; N, 4.80; S, 10.87

(2) 化合物 (I I I' - 1) 1.87 g (6.51 mmol) のジオキサン溶液 12 ml にシアノ酢酸エチルエステル 0.700 ml (6.58 mmol) とピペリジン 48 μl (0.49 mmol) を氷冷下で加えて、室温で 8.5 時間攪拌する。濃縮後、トルエンより結晶化して粗生成物 (I I b - 3)を得る。酢酸エチル - トルエンより再結晶することにより純粋な化合物 (I I b - 3) 1.84 g (4.81 mmol、収率：74%) を得る。融点：176-178°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H); 4.36 (q, J=7.0Hz, 2H); 6.59 (brs, 1H); 6.92-7.80 (m, 11H); 7.87 (d, J=11.2Hz, 1H)
IR (KBr) : 3230, 3130, 2980, 2220, 1718, 1610, 1588, 1568, 1328, 1252, 1165, 1090, 754, 738, 551

元素分析値 (%) C₂₀H₁₈N₂O₄Sとして

計算値 : C, 62.81; H, 4.74; N, 7.33; S, 8.38

実測値 : C, 63.11; H, 4.92; N, 7.19; S, 8.15

(3) 化合物 (I I b - 3) を実施例 3 (2) と同様に反応させると目的物 (I I a - 6) (収率：73%) が得られる。融点：241-244°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.88-7.10 (m, 2H); 7.23-7.44 (m, 2H); 7.44-7.72 (m, 6H); 7.72-7.92 (m, 2H); 10.00 (brs, 1H)
 I R (KBr) : 3700-2680, 3270, 2220, 1725, 1608, 1582, 1567, 1317, 1195, 1152, 1088, 752, 733

元素分析値 (%) C₁₈H₁₄N₂O₄S・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 60.39; H, 4.05; N, 7.83; S, 8.96

実測値 : C, 60.34; H, 4.01; N, 7.82; S, 8.76

(4) 化合物 (II a-6) 0.304 g (8.58 mmol) を実施例3

(3) (a) とほとんど同様の操作をするが、最後の精製段階でエーテルで数回洗浄することにより、ほぼ純粋な化合物 (I-8) 0.156 g (4.23 mmol、収率 49%) が得られる。分解点 : 150-180 °C
¹H NMR (DMSO) δ : 6.83-7.10 (m, 2H); 7.17-7.89 (m, 10H); 9.32 (brs, 1H); 9.99 (brs, 1H); 11.27 (brs, 1H)

I R (KBr) : 3680-2280, 3270, 2220, 1635, 1612, 1580, 1449, 1328, 1158, 1091, 758, 738, 688, 588, 551

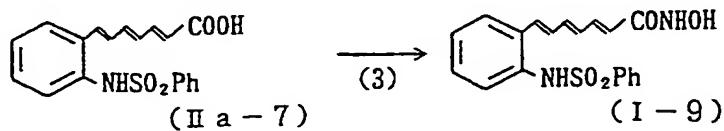
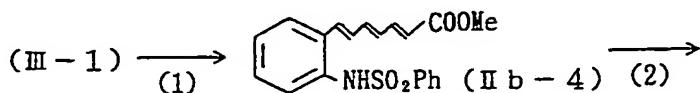
元素分析値 (%) C₁₈H₁₅N₃O₄S・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 57.96; H, 4.16; N, 11.27; S, 8.60

実測値 : C, 58.07; H, 4.15; N, 11.09; S, 8.48

実施例6

(2E) (4E) (6E)-7-(2-フェニルスルホニルアミノフェニル)ヘプタトリエノヒドロキサム酸 (I-9)



(1) 窒素気流下、ジイソプロピルアミン 1.76 ml (12.6 mmol) の THF 溶液 30 ml に n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、7.90 ml, 12.6 mmol) を -20°C で加える。0°C で 20 分間攪拌を続けた後、-78°C に冷却しメチル (2 E, 4 E)-6-ジメトキシホスフィニレン-2,4-ヘキサジエノエート 2.68 g (11.4 mmol) の THF 溶液 20 ml を 20 分かけて滴下する。-78°C のまま、30 分間攪拌を続けて、次に -50°C で化合物 (III-1) 0.998 g (3.82 mmol) の THF 溶液 10 ml を 15 分かけてゆっくり滴下する。約 1.5 時間で室温まで昇温し、反応液に塩化アンモニウム溶液と酢酸エチルを加える。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過、濃縮をする。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノールより再結晶すると目的物 (I Ib-4) 0.733 g (1.99 mmol、収率 52%) が得られる。

融点：189.5–191°C

¹H NMR (CDCl₃) (400 MHz) δ : 3.77 (s, 3H); 5.93 (d, J=15.3 Hz, 1H); 6.38 (dd, J=14.4, 11.2 Hz, 1H); 6.51 (dd, J=14.4, 10.5 Hz, 1H); 6.54 (s, 1H); 6.55 (d, J=14.4 Hz, 1H); 6.63 (dd, J=14.4, 10.5 Hz, 1H); 7.17–7.26 (m, 3H); 7.33 (dd, J=15.3, 11.2 Hz, 1H); 7.40–7.49 (m, 3H); 7.52–7.58 (m, 1H); 7.69–7.76 (m, 2H)

IR (Nujol) : 3260, 1710, 1626, 1608, 1330, 1222, 1162, 1138, 1090, 1008, 760, 739, 722, 602, 555

元素分析値 (%) C₂₀H₁₉NO₄S・0.2H₂O として

計算値 : C, 64.40; H, 5.24; N, 3.75; S, 8.59

実測値 : C, 64.56; H, 5.06; N, 3.77; S, 8.54

(2) 化合物 (I Ib-4) 0.500 g (1.35 mmol) のメタノール懸濁液 5.0 ml に 1 N 水酸化カリウム溶液 2.7 ml (2.7 mmol) を加えて、

室温で1晩攪拌を続ける。原料が残っている場合は、DMSO 2.0ml、1N水酸化カリウム溶液1.35ml (1.35mmol) を加えて、40°Cで4.5時間攪拌を続ける。反応液を酢酸エチル-水に分配し、有機層を水で洗浄し、水層を合わせて2N塩酸と酢酸エチルに分配する。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄後、乾燥、濾過、濃縮を行なう。酢酸エチル-メタノールより再結晶することにより、目的物 (IIa-7) 0.333g (0.938mmol、収率69%)を得る。分解点：233.0-234.5°C

¹H NMR (DMSO) δ : 5.93 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.51 (dd, J=14.2, 11.2Hz, 1H); 6.60-7.00 (m, 4H); 7.10-7.40 (m, 3H); 7.46-7.72 (m, 6H); 9.88 (brs, 1H); 12.24 (brs, 1H)

IR (Nujol) : 3255, 1688, 1678, 1622, 1607, 1592, 1330, 1275, 1160, 1155, 1001, 756, 734

元素分析値(%) C₁₉H₁₇NO₄Sとして

計算値: C, 64.21; H, 4.82; N, 3.94; S, 9.02

実測値: C, 64.13; H, 4.85; N, 4.02; S, 8.84

(3) 化合物 (IIa-7) を実施例3(3)(a)とほとんど同様に反応させ、最後の精製段階でエーテルで6~8回程度洗浄すると目的化合物 (I-9) が得られる(収率: 60%)。分解点: 172.5-175.5°C

¹H NMR (DMSO) δ : 5.92 (d, J=15.1Hz, 1H); 6.37-7.02 (m, 5H); 7.06-7.40 (m, 3H); 7.46-7.80 (m, 6H); 8.98 (brs, 1H); 9.85 (brs, 1H); 10.68 (brs, 1H)

IR (Nujol) : 3285, 1653, 1622, 1607, 1598, 1568, 1146, 1087, 1042, 755, 739

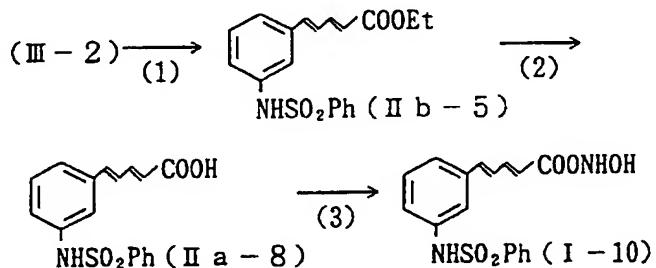
元素分析値(%) C₁₉H₁₈N₂O₄Sとして

計算値: C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56; S, 8.65

実測値: C, 61.56; H, 5.02; N, 7.34; S, 8.44

実施例7

(2E) (4E)-5-(3-フェニルスルホニルアミノフェニル)ペ ンタジエノヒドロキサム酸(I-10)



(1) 化合物(I II - 2)を実施例3(1)と同様に反応させた。粗生成物はcis、transの混合物だったので、シリカゲルクロマトグラフィーで試薬の除去を行ない、2回のローバーカラムクロマトグラフィーで目的物trans体の化合物(I I b - 5)の分離を行なった(収率: 21%)。

融点: 105-106°C

¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H); 4.23 (q, J=7.2Hz, 2H); 5.99 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.68-6.92 (m, 3H); 6.92-7.09 (m, 1H); 7.13-7.30 (m, 3H); 7.30-7.62 (m, 4H); 7.72-7.86 (m, 2H)
 IR (KBr): 3220, 2980, 1682, 1628, 1581, 1340, 1330, 1248, 1180, 1157, 989, 685, 581, 550

元素分析値(%) C₁₉H₁₈N₂O₄S・0.1H₂Oとして

計算値: C, 63.53; H, 5.39; N, 3.90; S, 8.92

実測値: C, 63.45; H, 5.25; N, 3.96; S, 8.91

(2) 化合物(I I b - 5) 291mg (0.813mmol) のDMSO溶液

30 mlに1N水酸化ナトリウム溶液1.64 ml (1.64 mmol) を加えて、室温で2時間攪拌する。反応液をまず酢酸エチルと水に分配した後、水層を酢酸エチルと2N塩酸に分配する。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄した後、乾燥、濾過を行なう。減圧下で濃縮を行ない、結晶化すると目的物 (IIa-8) 228 mg (0.693 mmol、収率85%) が得られる。

融点：188-190°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.04 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.87-7.10 (m, 3H); 7.16-7.41 (m, 4H); 7.48-7.68 (m, 3H); 7.72-7.85 (m, 2H); 10.38 (brs, 1H); 12.25 (brs, 1H)

IR (KBr) : 3680-2000, 3239, 1678, 1610, 1530, 1328, 1309, 1270, 1152, 1155, 1091, 998, 685, 581, 549

元素分析値(%) C₁₇H₁₅N₂O₄Sとして

計算値：C, 61.99; H, 4.59; N, 4.25; S, 9.73

実測値：C, 61.89; H, 4.69; N, 4.17; S, 9.57

(3) 化合物 (IIa-8) を実施例3 (3) (a) と同様に反応させることにより化合物 (I-10) (収率：86%)を得る。

分解点：94-111°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.01 (d, J=14.8Hz, 1H); 6.75-6.95 (m, 2H); 6.95-7.10 (m, 1H); 7.10-7.35 (m, 4H); 7.46-7.69 (m, 3H); 7.69-7.87 (m, 2H); 8.98 (brs, 1H); 10.35 (s, 1H); 10.74 (s, 1H)

IR (KBr) : 3680-2000, 1642, 1612, 1580

元素分析値(%) C₁₇H₁₆N₂O₄S·0.1H₂O·0.25C₄H₁₀Oとして

計算値：C, 59.28; H, 5.17; N, 7.68; S, 8.79

実測値：C, 59.21; H, 5.18; N, 7.90; S, 8.79

質量分析

LSIMS $m/z = 345 [M+H]^+$, $689 [2M+H]^+$

HR LSIMS:

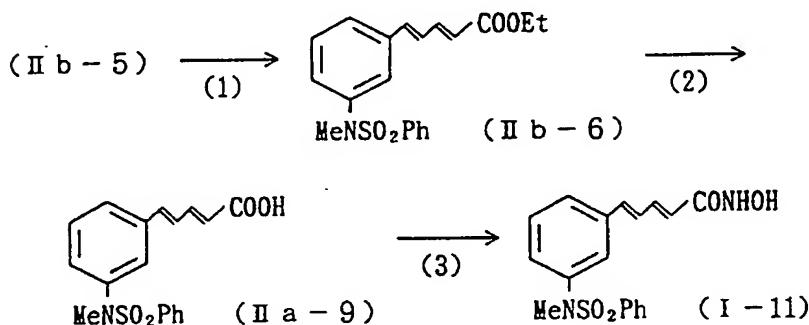
$C_{17}H_{17}N_2O_4S$ として

計算値: 345.0908

実測値: 345.0911

実施例8

(2E) (4E)-5-[3-(N-メチルフェニルスルホニルアミ
フェニル) ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-11)



(1) 化合物 (II b-5) を実施例4(1)と同様に反応させ、シリカ
ゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、化合物 (II b-6)
(収率: 85%)を得る。融点: 103-105°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); 3.19 (s, 3H); 4.23 (q,
 $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 5.99 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H); 6.66-6.91 (m, 2H); 6.91-7.0
6 (m, 1H); 7.14-7.68 (m, 9H)

IR (KBr): 2980, 1700, 1620, 1577, 1345, 1331, 1309, 1241, 1176,
1165, 1132, 1009, 830, 729, 688, 590, 562

元素分析値 (%) $C_{20}H_{21}NO_4S$ として

計算値: C, 64.67; H, 5.70; N, 3.77; S, 8.63

実測値 : C, 64.74; H, 5.80; N, 3.74; S, 8.36

(2) 化合物 (I I b - 6) を実施例 7 (2) と同様に加水分解反応に付すことにより、化合物 (I I a - 9) を得る (収率 : 70 %)。

融点 : 165-169°C

¹H NMR (DMSO) δ : 3.16 (s, 3H); 6.02 (d, J=15.0Hz, 1H); 6.92-7.17 (m, 3H); 7.20-7.43 (m, 3H); 7.43-7.80 (m, 6H); 12.31 (brs, 1H)
IR (KBr) : 3680-2000, 3000, 1683, 1612, 1578, 1445, 1349, 1308, 1272, 1256, 1168, 1151, 995, 729, 689, 588, 561

元素分析値 (%) C₁₈H₁₇N₂O₄Sとして

計算値 : C, 62.96; H, 4.99; N, 4.08; S, 9.34

実測値 : C, 62.69; H, 5.12; N, 4.03; S, 9.05

(3) 化合物 (I I a - 9) を実施例 3 (3) (a) と同様に反応させることにより目的化合物 (I - 11) を得る (収率 : 87 %)。

¹H NMR (DMSO) δ : 3.15 (s, 3H); 6.01 (d, J=14.8Hz, 1H); 6.80-7.42 (m, 6H); 7.42-7.83 (m, 6H); 9.00 (s, 1H); 10.78 (s, 1H)
IR (KBr) : 3700-2000, 1645, 1612

質量分析

LSIMS m/z = 359 [M+H] +, 717 [2M+H] +

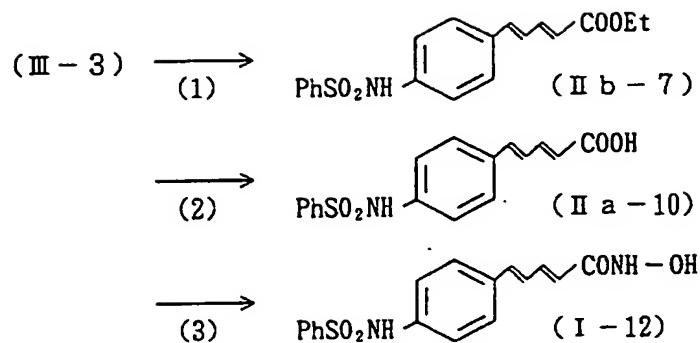
HR LSIMS : C₁₈H₁₉N₂O₄Sとして

計算値 : 359.1065

実測値 : 359.1072

実施例 9

(2E) (4E)-5-(4-フェニルスルホニルアミノフェニル)ペ
ンタジエノヒドロキサム酸 (I - 12)



(1) 窒素気流下、4-エトキシカルボニレン-2-プロペニレントリフェニレンホスホニウムプロマイド 7.08 g (15.5 mmol) の THF 懸濁液 50 ml にカリウムtert-ブロトキサイド 1.68 g (15.0 mmol) を 0°C で加えて、室温で 30 分間攪拌する。再び、0°C に冷却し化合物 (III-3) 1.31 g (5.01 mmol) の THF 溶液 15 ml を 5 分かけて滴下し、0°C のまま 30 分間攪拌する。室温で 3 時間、加熱還流下 1 晩反応を続けた後、反応液を酢酸エチルと 2 N 塩酸に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄する。乾燥、濾過、濃縮後シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エーテル-ヘキサン-酢酸エチルより再結晶すると化合物 (II b-7) 0.343 g (0.960 mmol、収率 19%) が得られる。融点：166-169°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H); 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H); 5.96 (d, J=15.2 Hz, 1H); 6.66-6.86 (m, 2H); 6.95 (brs, 1H); 7.02-7.12 (m, 2H); 7.29-7.61 (m, 6H); 7.76-7.86 (m, 2H)
 IR (KBr) : 3210, 1682, 1623, 1602, 1510, 1470, 1370, 1344, 1332, 1310, 1252, 1155, 1142, 1088, 998, 918, 844, 575

元素分析値 (%) C₁₉H₁₉N₀₄S·0.1H₂Oとして

計算値 : C, 63.52; H, 5.39; N, 3.80; S, 8.92

実測値 : C, 63.41; H, 5.51; N, 3.80; S, 8.97

(2) 水酸化ナトリウム溶液を用いて、化合物 (II b-7) を実施例 6

(2) と同様の方法で加水分解すると化合物 (II a-10) が得られる

(収率 : 92%)。分解点 : 261-270°C

¹H NMR (DMSO) δ : 5.94 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.84-7.06 (m, 2H); 7.06-7.20 (m, 2H); 7.20-7.37 (m, 1H); 7.37-7.49 (m, 2H); 7.49-7.68 (m, 3H); 7.74-7.86 (m, 2H)

IR (KBr) : 3680-2000, 3280, 1670, 1618, 1600, 1508

質量分析

LSIMS m/z = 330 [M+H] +, 659 [2M+H] +

HR LSIMS : C₁₇H₁₆N₂O₄Sとして

計算値 : 330.0799

実測値 : 330.0797

(3) 化合物 (II a-10) を実施例 3 (3) (a) と同様の操作を行ない、更にエーテルで洗浄すると目的化合物 (I-12) が得られる (収率 : 49%)。分解点 : 171-175°C

¹H NMR (DMSO) δ :

5.94 (d, J=15.0Hz, 1H); 6.74-7.28 (m, 5H); 7.35-7.49 (m, 2H); 7.49-7.67 (m, 3H); 7.72-7.84 (m, 2H); 8.95 (brs, 1H); 10.20-10.90 (m, 2H)

IR (KBr) : 3280, 3140, 2930, 2860, 1645, 1610, 1598, 1508

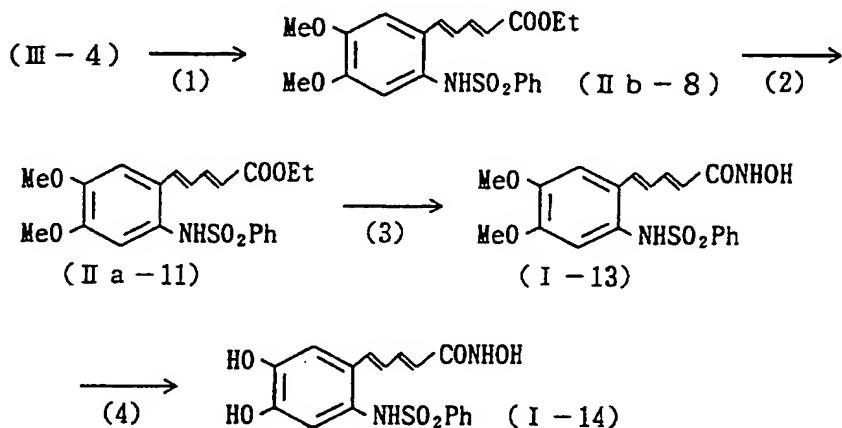
元素分析値 (%) C₁₇H₁₆N₂O₄S•0.1H₂Oとして

計算値 : C, 58.98; H, 4.72; N, 8.09; S, 9.26

実測値 : C, 58.91; H, 4.71; N, 8.12; S, 9.04

実施例 10

(2E) (4E)-5-(4,5-ジメトキシ-2-フェニルスルホニルアミノフェニル) ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-13) および (2E) (4E)-5-(4,5-ジヒドロキシ-2-フェニルスルホニルアミノフェニル) ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-14)



(1) 化合物 (III-4) を実施例 3 (1) と同様に反応させて、化合物 (I Ib-8) を得る (収率: 74%)。融点: 199-201°C
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.33 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); 3.76 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 4.24 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H); 5.89 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H); 6.43 (s, 1H); 6.43-6.73 (m, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.16 (dd, $J=15.2\text{Hz}, 0.2\text{Hz}$, 1H); 7.38-7.62 (m, 3H); 7.65-7.78 (m, 2H)
IR (Nujol) : 3280, 3200, 1702, 1692, 1622, 1602, 1519
元素分析値 (%) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として
計算値: C, 59.89; H, 5.61; N, 3.33; S, 7.61
実測値: C, 59.79; H, 5.49; N, 3.45; S, 7.37

(2) 化合物 (I I b-8) 2.09 g (5.01 mmol) の DMSO 溶液 1.0 ml に 1 N 水酸化カリウム溶液 10.0 ml (10.0 mmol) を加えて室温で

2時間、45°Cで1時間攪拌する。反応液をメチルエチルケトンと2N塩酸に分配し、有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、各水層から酢酸エチルで抽出しなおす。有機層を合わせて、乾燥、濾過、濃縮を行ない、粗結晶をエーテルで洗浄すると目的物(I I a-11) 1.90g(4.88mmol、収率：98%)を得る。

融点：237-240°C

¹HNMR(DMSO) δ : 3.55 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 5.87 (d, J=15.0Hz, 1H); 6.40 (s, 1H); 6.75-6.97 (m, 2H); 7.06 (ddd, J=15.0, 8.0, 3.0Hz, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.45-7.74 (m, 5H); 9.68 (brs, 1H); 12.20 (brs, 1H)

IR(Nujol) : 3275, 1682, 1622, 1600, 1520

元素分析値(%) C₁₉H₁₉N₂O₆Sとして

計算値：C, 58.59; H, 4.93; N, 3.60; S, 8.23

実測値：C, 58.56; H, 5.20; N, 3.53; S, 7.93

(3) 化合物(I I a-11) 779mg(2.00mmol)の塩化メチレン懸濁液8.0mlにオキザリルクロリドのみ加えて、ガスの発生が見られない時のみ、DMF 1滴加える。その後、実施例3(3)(a)とほとんど同様に反応させることにより目的化合物(I-13) 524mg(1.30mmol、収率：65%)が得られる。融点：218-220°C

¹HNMR(DMSO) δ : 3.55 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 5.89 (d, J=14.0Hz, 1H); 6.39 (s, 1H); 6.66-7.09 (m, 3H); 7.17 (s, 1H); 7.45-7.73 (m, 5H); 8.96 (brs, 1H); 9.65 (brs, 1H); 10.71 (brs, 1H)

IR(Nujol) : 3305, 3120, 1638, 1594, 1516

元素分析値(%) C₁₉H₂₀N₂O₆Sとして

計算値：C, 56.42; H, 4.99; N, 6.93; S, 7.93

実測値 : C, 56.18; H, 5.12; N, 6.90; S, 7.68

(4) 窒素気流下、化合物(I-13) 202mg (0.500mol) の塩化メチレン懸濁液30mlに三臭化ホウ素95μl (1.00mmol) を室温で加えて、一晩攪拌を続ける。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水で2回、食塩水で1回洗浄後、乾燥、濾過、濃縮をする。得られた粗生成物をエーテルで洗浄すると目的物(I-14) 0.123g (0.327mmol、収率: 65%) が得られる。

¹H NMR (DMSO) δ : 5.83 (d, J=14.6Hz, 1H); 6.33-6.74 (m, 3H); 6.76-7.01 (m, 2H); 7.37-7.71 (m, 5H); 8.60-9.75 (m, 1H); 9.05 (s, 1H); 9.48 (s, 1H); 9.52 (s, 1H); 10.62 (s, 1H)

I R (Nujol) : 3450, 3315, 3120, 1640, 1622, 1595, 1515

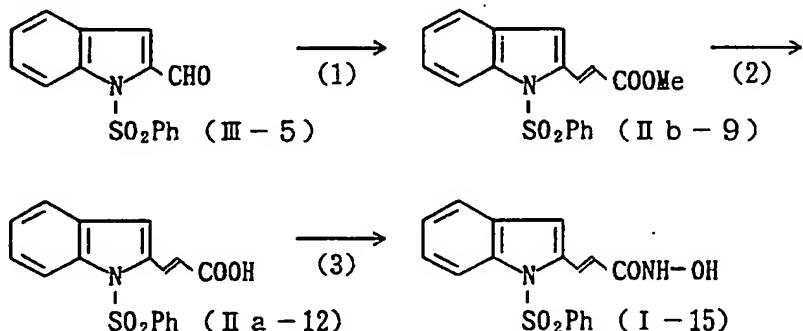
元素分析値(%) C₁₇H₁₆N₂O₆S・0.5H₂Oとして

計算値 : C, 52.97; H, 4.45; N, 7.27; S, 8.32

実測値 : C, 52.75; H, 4.40; N, 6.95; S, 8.27

実施例 11

(2E)-(1-フェニルスルホニルインドール-2-イル)プロペノヒドロキサム酸(I-15)



(1) 窒素気流下、ホスホノ酢酸トリメチル1.75ml (10.8mmol) のTHF溶液50mlに水素化ナトリウム60% (油状) 0.420g (10.

5 mmol) を 0 °C で一気に加える。室温で 1 時間攪拌した後、化合物 (I I - 5) 1.03 g (3.62 mmol) の THF 溶液 12 mL をゆっくり加える。室温で 60 分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルと 2 N 塩酸に分配する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過、濃縮を行なう。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製後、塩化メチレンーエーテル-ヘキサンから再結晶することにより化合物 (I I b - 9) 0.872 g (2.55 mmol、収率：71%) を得る。

融点：140-142 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.85 (s, 3H); 6.38 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.21-7.57 (m, 6H); 7.70-7.80 (m, 2H); 8.23 (dd, J=8.4, 1.0 Hz, 1H); 8.39 (dd, J=16.0, 1.0 Hz, 1H)

IR (KBr) : 3060, 2950, 1709, 1625, 1580, 1542, 1369, 1332, 1222, 1208, 1167, 738, 725, 585, 568

元素分析値 (%) C₁₈H₁₅N₀₄Sとして

計算値 : C, 63.33; H, 4.43; N, 4.10; S, 9.39

実測値 : C, 63.32; H, 4.52; N, 4.10; S, 9.46

(2) 水酸化ナトリウム溶液を用いて、化合物 (I I b - 9) を実施例 6

(2) と同様に反応させると、化合物 (I I a - 12) を得られる (収率：40%)。融点：214-218 °C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.60 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.23-7.80 (m, 9H); 8.12 (d, J=8.4 Hz, 1H); 8.22 (dd, J=15.8 Hz, 0.7 Hz, 1H); 12.70 (brs, 1H)

IR (KBr) : 3660-2000, 1681, 1620, 1542, 1448, 1418, 1378, 1330, 1270, 1225, 1191, 1172, 1145, 758, 585, 565

元素分析値 (%) C₁₇H₁₃N₀₄Sとして

計算値 : C, 62.37; H, 4.00; N, 4.28; S, 9.79

実測値 : C, 62.46; H, 4.14; N, 4.38; S, 9.51

(3) 化合物(I-1a-12)を実施例3(3)(a)と同様に反応させて化合物(I-15)(収率:93%)を得る。分解点: 179-184°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.47 (d, J=15.8Hz, 1H); 7.22 (brs, 1H); 7.24-7.80 (m, 8H); 7.95-8.16 (m, 2H); 9.19 (brs, 1H); 10.91 (brs, 1H)
IR (KBr) : 3680-2400, 3370, 3120, 2860, 1658, 1618, 1445, 1358, 1170, 1145, 1086, 755, 728, 581, 568

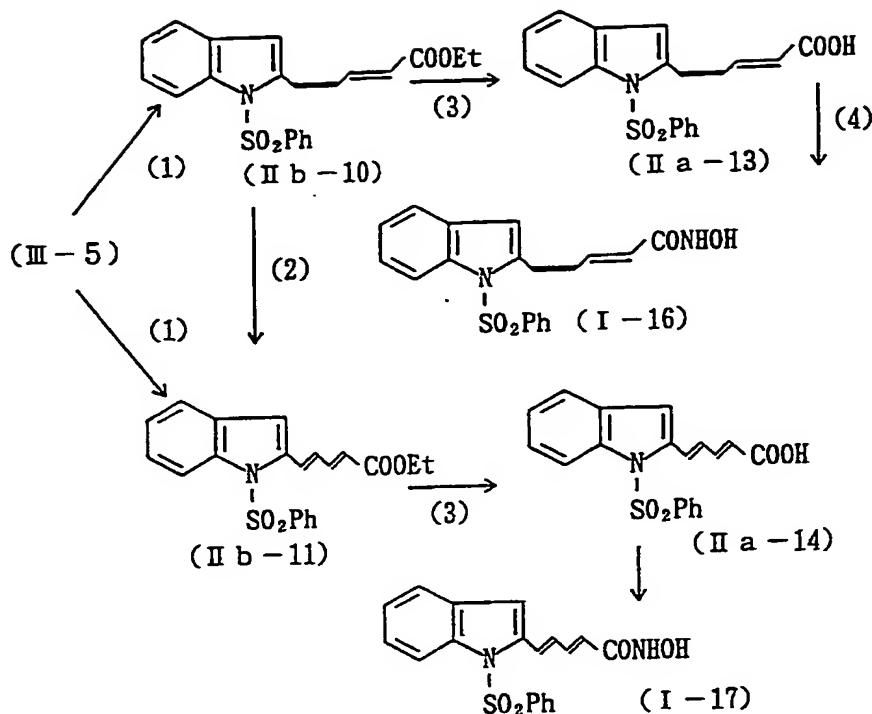
元素分析値(%) C₁₇H₁₄N₂O₄Sとして

計算値 : C, 59.64; H, 4.12; N, 8.18; S, 9.36

実測値 : C, 59.37; H, 4.18; N, 7.92; S, 9.11

実施例12

(2E) (4Z)-5-(1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) ペンタジエノヒドロキサム酸(I-16)および(2E) (4E)-5-(1-フェニルスルホニルインドール-2-イル) ペンタジエノヒドロキサム酸(I-17)



(1) 化合物 (III - 5) を実施例 3 (1) と同様の反応に付す。得られた反応混合物は、シス体 (II b - 10) とトランス体 (II b - 11) の混合物であるので、まず試薬由来の副生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより除去したのち、ローバーカラムクロマトグラフィーにてシス体 (II b - 10) とトランス体 (II b - 11) の分離を行なう。

(II b - 10) 収率: 57%

融点: 108-111°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); 4.20 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H); 6.12 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H); 6.54 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H); 6.67 (s, 1H); 7.13-7.83 (m, 10H); 8.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H)
 IR (KBr) : 2970, 1708, 1620, 1580, 1445, 1367, 1263, 1250, 1171, 1141, 1088, 1040, 1032, 721, 689, 598, 562

元素分析値 (%) $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ として

計算値 : C, 66.13; H, 5.02; N, 3.67; S, 8.40

実測値 : C, 65.98; H, 5.03; N, 3.86; S, 8.14

(II b-11) 収率 : 6 %

融点 : 120 - 122 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H); 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H); 6.01 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.81 (ddd, J=15.5, 11.1, 0.7Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.17-7.66 (m, 8H); 7.66-7.78 (m, 2H); 8.21 (d, J=8.2Hz, 1H)

IR (KBr) : 3060, 2980, 1701, 1628, 1541, 1445, 1368, 1308, 1242, 1181, 1170, 1151, 1131, 745, 588, 564

元素分析値 (%) C₂₁H₁₉N₀4S・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 65.51; H, 5.08; N, 3.64; S, 8.33

実測値 : C, 65.51; H, 5.06; N, 3.68; S, 8.44

(2) 化合物 (II b-10) 0.593 g (1.55 mmol) の塩化メチレン溶液 8.0 ml にヨウ素 0.121 g (0.475 mmol) を加えて、室温で 2 日間攪拌する。反応液を酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウム溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過、濃縮を行なう。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーおよびローバーカラムクロマトグラフィーにより精製すると目的物 (II b-11) 0.194 g (0.509 mmol、収率 : 33%) が得られる。

(3) 化合物 (II b-10) および (II b-11) をそれぞれ実施例 7 (2) と同様に加水分解反応に付すことにより、化合物 (II a-13) (収率 : 68%) および化合物 (II a-14) (収率 : 43%) が得られる。

化合物 (II a-13) :

融点：196—199°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.21 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.74 (t, J=11.7Hz, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.15 (d, J=11.4Hz, 1H); 7.23-7.78 (m, 9H); 8.12 (d, J=8.2Hz, 1H); 12.43 (brs, 1H)

IR (KBr) : 3680-2000, 1678, 1615, 1580, 1371, 1278, 1174, 1039, 721, 590, 568, 551

元素分析値(%) C₁₉H₁₅N₀₄Sとして

計算値: C, 63.92; H, 4.35; N, 3.92; S, 8.98

実測値: C, 63.92; H, 4.60; N, 3.88; S, 8.93

化合物(I I a-14) :

分解点: 202—210°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.07 (d, J=15.0Hz, 1H); 7.11 (dd, J=15.2, 11.2Hz, 1H); 7.22-7.64 (m, 9H); 7.68-7.87 (m, 2H); 8.11 (d, J=8.0Hz, 1H)

IR (KBr) : 3700-2000, 1688, 1612, 1582, 1448, 1378, 1308, 1265, 1182, 1170, 1152, 1090, 745, 588, 570, 560

質量分析

LSIMS m/z = 354 [M+H] +, 707 [2M+H] +

HRSIMS : C₁₉H₁₆N₀₄Sとして

計算値: 354.0799

実測値: 354.0799

(4) 化合物(I I a-13) および(I I a-14) をそれぞれ実施例7(3)と同様に反応させると目的化合物(I-16) (収率: 95%) および(I-17) (収率: 81%) が得られる。

化合物(I-16)

分解点: 152—156°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.17 (d, J=15.0Hz, 1H); 6.69 (t, J=11.6Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.06 (d, J=11.2Hz, 1H); 7.20-7.75 (m, 9H); 8.11 (d, J=8.2Hz, 1H); 9.02 (brs, 1H); 10.82 (brs, 1H)
 I R (Nujol) : 3330, 1626, 1590, 1558

質量分析

LSIMS m/z = 369 [M+H] +, 737 [2M+H] +

HR LSIMS : C₁₉H₁₇N₂O₄Sとして

計算値 : 369.0908

実測値 : 369.0909

化合物 (I-17)

分解点 : 149-158°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.07 (d, J=15.0Hz, 1H); 7.10 (dd, J=15.2, 11.0Hz, 1H); 7.20-7.72 (m, 10H); 7.72-7.90 (m, 2H); 9.04 (brs, 1H); 10.81 (brs, 1H)

I R (KBr) : 3680-2100, 1632, 1600, 1535, 1448, 1379, 1171, 1091, 1050, 989, 748, 588, 568, 556

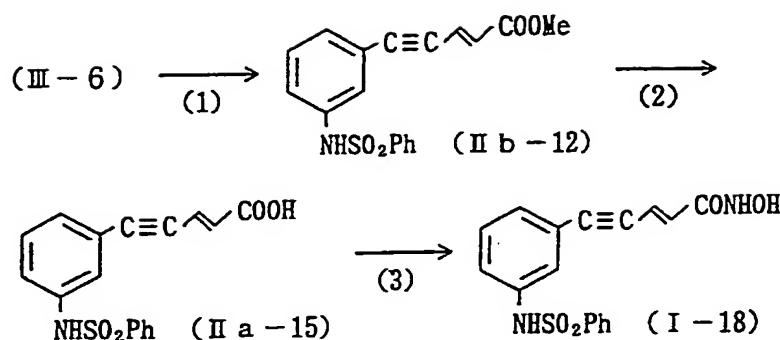
元素分析値 (%) C₁₉H₁₆N₂O₄S•0.3H₂Oとして

計算値 : C, 61.05; H, 4.48; N, 7.49; S, 8.58

実測値 : C, 61.15; H, 4.60; N, 7.28; S, 8.36

実施例 13

(2E)-5-[3-(フェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸 (I-18)



(1) 化合物 (III-6) を実施例 11 (1) と同様に反応させて、化合物 (II b - 12) を得る (収率: 81%)。融点: 134-137°C
¹HNMR (CDCl₃) δ: 3.79 (s, 3H); 6.30 (d, J=16.0Hz, 1H); 6.93 (brs, 1H); 6.95 (d, J=16.0z, 1H); 7.04-7.32 (m, 4H); 7.37-7.64 (m, 3H); 7.71-7.86 (m, 2H)

IR (KBr) : 3230, 2190, 1692, 1613, 1599, 1578, 1468, 1445, 1330, 1291, 1175, 1155, 1089, 952, 681, 582, 516

元素分析値 (%) : C₁₈H₁₅NO₄S·0.5H₂Oとして

計算値 : C, 61.70; H, 4.60; N, 4.00; S, 9.15

実測値 : C, 61.87; H, 4.47; N, 3.98; S, 9.09

(2) 化合物 (II b - 12) を実施例 7 (2) と同様に加水分解反応に付して、化合物

(II a - 15) を得る (収率: 77%)。

融点: 187-188°C

¹HNMR (DMSO) δ :

6.34 (d, J=15.9Hz, 1H); 6.90 (d, J=15.9Hz, 1H); 7.07-7.40 (m, 4H); 7.47-7.70 (m, 3H); 7.70-7.85 (m, 2H); 10.55 (brs, 1H); 12.76 (brs, 1H)

I R (KBr) : 3660-2020, 3250, 2190, 1680, 1610, 1578, 1500

元素分析値 (%) C₁₇H₁₃N₂O₄S・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 61.70; H, 4.08; N, 4.23; S, 9.69

実測値 : C, 61.95; H, 4.22; N, 4.12; S, 9.44

(3) 化合物 (I I a-15) を実施例3(3)(a)と同様に反応させると目的化合物 (I-18) が得られる (収率: 100%)。

¹H NMR (DMSO) δ :

6.33 (d, J=15.5Hz, 1H); 6.74 (d, J=15.5Hz, 1H); 7.05-7.37 (m, 4H);
7.48-7.70 (m, 3H); 7.70-7.85 (m, 2H); 9.26 (brs, 1H); 10.2-11.1 (m, 2H)

I R (KBr) : 3680-2000, 2198, 1648, 1612, 1578

質量分析

LSIMS m/z = 343 [M+H] +, 685 [2M+H] +

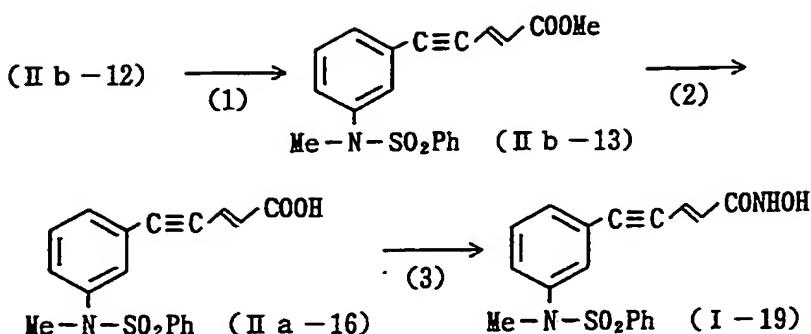
HRLSIMS : C₁₇H₁₅N₂O₄Sとして

計算値 : 343.0752

実測値 : 343.0755

実施例14

(2E)-5-[3-(N-メチルフェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸 (I-19)



(1) 化合物 (II b - 12) 0.538 g (1.58 mmol) のアセトン溶液 10.0 ml に炭酸カリウム 1.09 g (7.89 mmol) とジメチル硫酸 0.450 ml (4.75 mmol) を加えて、1 時間還流する。炭酸カリウムを濾過して除き、反応液を酢酸エチルと 2 N 塩酸に分配する。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過、濃縮する。エーテル-塩化メチレンより再結晶すると化合物 (II b - 13) 0.442 g (1.24 mmol、収率：79%) が得られる。

融点：91–92°C

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.17 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 6.30 (d, J=15.8 Hz, 1H); 6.95 (d, J=15.8 Hz, 1H); 7.10–7.67 (m, 9H)

IR (KBr) : 3060, 2945, 2190, 1711, 1620, 1588, 1570, 1445, 1358, 1352, 1318, 1170, 1153, 1088, 762, 729, 689, 582, 565

元素分析値 (%) C₁₉H₁₇NO₄S・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 63.57; H, 4.89; N, 3.90; S, 8.93

実測値 : C, 63.73; H, 4.80; N, 3.88; S, 8.82

(2) 化合物 (II b - 13) を実施例 7 (2) と同様に加水分解反応に付すことにより化合物 (II a - 16) を得る (収率：86%)。

融点：160–162°C

¹H NMR (DMSO) δ : 3.15 (s, 3H); 6.35 (d, J=15.8Hz, 1H); 6.90 (d, J=15.8Hz, 1H); 7.16-7.30 (m, 2H); 7.35-7.79 (m, 7H)

I R (KBr) : 3640-2040, 2195, 1700, 1612, 1572

元素分析値 (%) C₁₈H₁₅N₂O₄Sとして

計算値 : C, 63.33; H, 4.43; N, 4.10; S, 9.39

実測値 : C, 63.07; H, 4.43; N, 4.12; S, 9.31

(3) 化合物 (I I a-16) を実施例3(3)(a)と同様に反応させると、目的化合物 (I-19) が粉末として得られる (収率: 100%)。

¹H NMR (DMSO) δ : 3.15 (s, 3H); 6.34 (d, J=15.7Hz, 1H); 6.74 (d, J=15.7Hz, 1H); 7.14-7.29 (m, 2H); 7.33-7.78 (m, 7H); 9.24 (brs, 1H); 10.90 (brs, 1H)

I R (KBr) : 3680-2040, 2190, 1650, 1611, 1570

質量分析

L S I M S m/z = 357 [M+H] +, 713 [2M+H] +

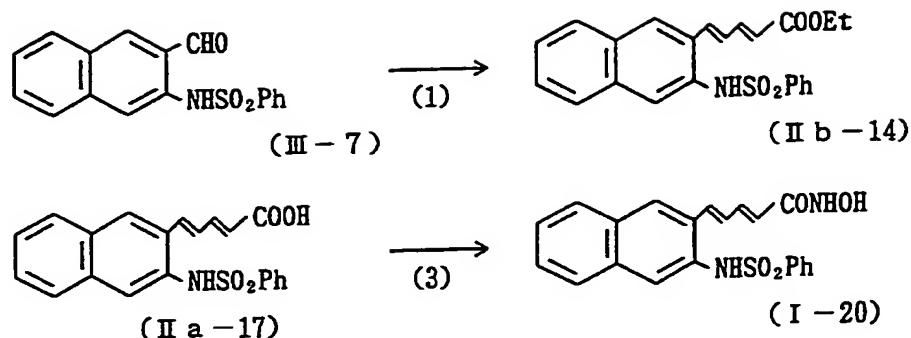
H R L S I M S : C₁₈H₁₇N₂O₄Sとして

計算値 : 357.0908

実測値 : 357.0910

実施例15

(2E) (4E)-5-(3'-フェニルスルホニルアミノ-2'-ナフチル)ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-20)



(1) 化合物 (I I I - 7) を実施例 3 (1) と同様に Wittig 反応に付して、得られた粗生成物をローバーカラムクロマトグラフィーにて精製後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して目的化合物 (I I b - 14) を得る (收率: 74%)。融点: 155-156°C

¹H NMR (CDCl_3) δ : 1.34 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); 4.26 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H); 5.97 (d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H); 6.63 (s, 1H); 6.74 (dd, $J=15.2\text{Hz}$, $J=0.0\text{Hz}$, 1H); 6.86 (d, $J=15.2\text{Hz}$); 7.22–7.59 (m, 6H); 7.68–7.83 (m, 5H); 7.93 (s, 1H)

I R (Nujol) : 3280, 1687

元素分析値(%) C₂H₂N₀₄Sとして

計算值 : C. 67.79; H. 5.19; N. 3.44; S. 7.87

實測值：C. 68.02; H. 5.31; N. 3.51; S. 7.68

(2) 化合物 (I.I.b-14) 在寒施例 7

カリウムを用いて加水分解すると粗生成物が得られる。これを酢酸エチル
—エーテルより再結晶すると目的化合物 (I I a-17) が得られる (收
率: 99%)。

分解点：254—256℃

¹H NMR (DMSO) δ : 5.97 (d, J=14.8Hz, 1H); 6.97-7.22 (m, 3H); 7.

43-7.95 (m, 10H); 8.24 (s, 1H); 9.97-10.13 (m, 1H); 12.13-12.45 (m, 1H)

I R (Nujol) : 3250, 1680, 1614

元素分析値 (%) C₂₁H₁₇N₀₄S・0.25H₂Oとして

計算値 : C, 65.70; H, 4.59; N, 3.65; S, 8.35

実測値 : C, 65.77; H, 4.70; N, 3.65; S, 8.26

(3) 化合物 (I I a - 17) を実施例 3 (3) (a) と同様に反応させると粗結晶が得られる。これをメタノール-エーテルから再結晶すると目的化合物 (I - 20) が得られる (収率: 46%)。分解点: 197-199°C

¹HNMR (DMSO) δ : 5.92-6.04 (m, 1H); 6.94-7.13 (m, 3H); 7.42-7.92 (m, 10H); 8.24 (s, 1H); 9.00 (s, 1H); 9.97-10.10 (m, 1H); 10.75 (s, 1H)

I R (Nujol) : 3300, 3140, 1639, 1592

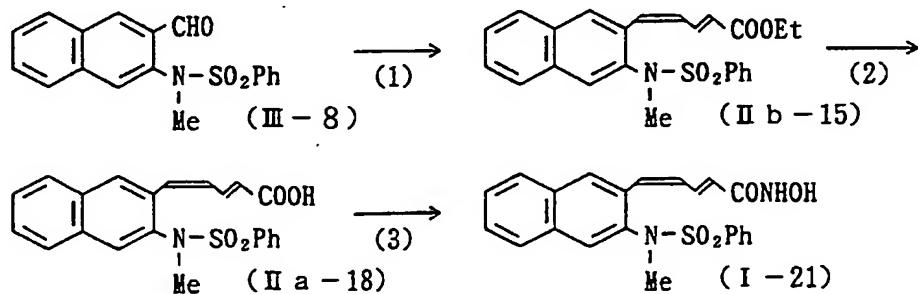
元素分析値 (%) C₂₁H₁₈N₀₄S・0.4H₂Oとして

計算値 : C, 62.80; H, 4.72; N, 6.97; S, 7.98

実測値 : C, 62.85; H, 4.78; N, 6.99; S, 7.71

実施例 16

(2E) (4Z) - 5 - [3' - (N-メチルフェニルスルホニルアミノ) - 2' - ナフチル] ペンタジエノヒドロキサム酸 (I - 21)



(1) 化合物 (I I I - 8) を実施例 3 (1) と同様に Wittig 反応に付して、得られた粗生成物をローバーカラムクロマトグラフィーにて精製してフォーム状の目的物 (I I b - 15) を得る (収率: 92%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H); 3.21 (s, 3H); 4.18 (q, J=7.0Hz, 2H); 6.10 (d, J=15.6Hz, 1H); 6.52 (t, J=11.8Hz); 7.12-7.22 (m, 2H); 7.48-7.92 (m, 11H)

IR (Nujol) : 1707, 1630, 1620, 1350

元素分析値 (%) C₂₄H₂₃NO₄Sとして

計算値: C, 68.39; H, 5.50; N, 3.32 S, 7.61

実測値: C, 68.26; H, 5.57; N, 3.40; S, 7.37

(2) 化合物 (I I b - 15) を実施例 7 (2) と同様の方法で、水酸化カリウムを用いて、加水分解すれば粗生成物が得られる。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した後、エーテルで洗浄してフォーム状の目的物 (I I a - 18) を得る (収率: 57%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.21 (s, 3H); 6.83 (d, J=15.8Hz, 1H); 6.54 (t, J=11.6Hz, 1H); 7.11-7.22 (m, 2H); 7.43-7.90 (m, 11H)

IR (Nujol) : 1684, 1618, 1350, 1160

元素分析値 (%) C₂₂H₁₉NO₄S·0.3C₄H₁₀Oとして

計算値: C, 67.03; H, 5.33; N, 3.37; S, 7.71

実測値: C, 67.23; H, 5.29; N, 3.46; S, 7.59

(3) 化合物 (I I a - 18) を実施例 3 (3) (a) と同様の方法で反応させると粗生成物が得られる。これをエーテル、ヘキサンより粉末化し、目的化合物 (I - 21) が得られる (収率: 91%)。分解点: 107°C

¹H NMR (CDCl₃) : 3.20 (s, 3H); 5.88-6.04 (m, 1H); 6.36-6.52 (m, 1H); 7.08-7.20 (m, 2H); 7.43-7.90 (m, 11H)

I R (Nujol) : 3330, 3190, 1655, 1616, 1346

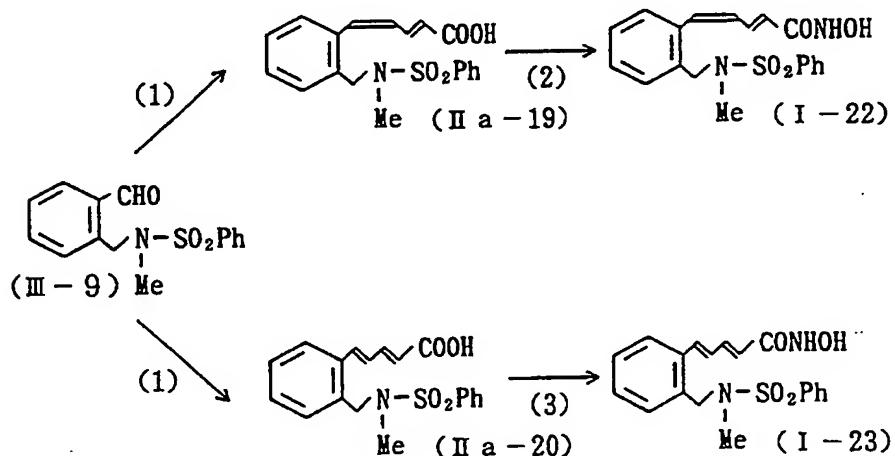
元素分析値 (%) C₂₂H₂₀N₂O₄S・0.25H₂O・0.30C₄H₁₀Oとして

計算値 : C, 64.03; H, 5.44; N, 6.44; S, 7.37

実測値 : C, 64.06; H, 5.42; N, 6.30; S, 7.30

実施例 17

(2 E) (4 Z) - 5 - [2 - (N-メチルフェニルスルホニルアミノメチル) フェニル] ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-22) および (2 E) (4 E) - 5 - [2 - (N-メチルフェニルスルホニルアミノメチル) フェニル] ペンタジエノヒドロキサム酸 (I-23)



(1) 化合物 (III-9) を実施例3 (1) と同様に w i t t i g 反応に付すことにより得られた c i s - t r a n s 混合物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して、おおまかに精製する。これを混合物のまま実施例7 (2) の方法で水酸化カリウムを用いて加水分解すると粗生成物が得られる。これをシリカゲルクロマトグラフィーに付して、無極性物質を除去した後、酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより、結晶性の高い t r a n s 体 (IIa-20) が結晶として、また母液の方に c i s 体 (I

I a-19) がそれぞれ得られる。母液をローバーカラムクロマトグラフィーにて精製した後、ベンゼンに溶解して再び濃縮するとフォーム状の cis 体 (II a-19) が得られる。

(II a-19) 収率: 24%

¹H NMR (CDCl₃) :

2.53 (s, 3H); 4.13 (s, 2H); 6.02 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.49 (t, J=11.4Hz, 1H); 7.15 (d, J=11.4Hz, 1H); 7.21-7.38 (m, 4H); 7.47-7.68 (m, 4H); 7.79-7.89 (m, 2H)

IR (KBr) : 3410, 1685, 1620

元素分析値 (%) C₁₉H₁₉NO₄S・0.4H₂O・0.5C₆H₆として

計算値 : C, 65.46; H, 5.69; N, 3.47; S, 7.94

実測値 : C, 65.46; H, 5.65; N, 3.49; S, 7.91

(II a-20) 収率: 39%, 融点: 181-183°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (s, 3H); 4.22 (s, 2H); 6.02 (d, J=15.2Hz, 1H); 6.84 (dd, J=15.2Hz, 11.2Hz, 1H); 7.22-7.69 (m, 9H); 7.84-7.93 (m, 2H)

IR (Nujol) : 1680, 1616, 1160, 926

元素分析値 (%) C₁₉H₁₉NO₄Sとして

計算値 : C, 63.85; H, 5.36; N, 3.92; S, 8.97

実測値 : C, 63.74; H, 5.46; N, 3.86; S, 8.71

(2) 化合物 (II a-19) を実施例3(3)(a)と同様に反応させると粗生成物が得られる。これをエーテル-ヘキサンより粉末化すると化合物 (I-22) が得られる (収率: 62%)。分解点: 66°C

¹H NMR (DMSO) δ : 2.48 (s, 3H); 4.12 (s, 2H); 6.05 (d, J=15.0Hz, 1H); 6.49 (t, J=11.2Hz, 1H); 6.98 (d, J=11.2Hz, 1H); 7.10-7.44 (m,

5H); 7.62-7.92 (m, 5H); 8.98 (brs, 1H); 10.77 (brs, 1H)

I R (Nujol) : 3310, 3190, 1650, 1618, 1160

元素分析値 (%) C₁₈H₂₀N₂O₄S・0.2H₂O・0.3C₄H₁₀Oとして

計算値 : C, 60.92; H, 5.92; N, 7.03; S, 8.05

実測値 : C, 60.91; H, 5.83; N, 6.94; S, 7.92

(3) 化合物 (I I a - 2 0) を実施例 3 (3) (a) と同様に反応させると粗生成物が得られる。これをエーテルより粉末化すると目的化合物 (I - 2 3) が得られる (収率 : 75%)。分解点 : 82°C

¹H NMR (DMSO) δ : 2.46 (s, 3H); 4.23 (s, 2H); 6.05 (d, J=15.2Hz, 1H); 7.03 (dd, J=15.2Hz, J=11.2Hz, 1H); 7.15-7.52 (m, 5H); 7.64-7.96 (m, 6H); 9.00 (brs, 1H); 10.77 (brs, 1H)

I R (Nujol) : 3320, 3180, 1649, 1613, 1162

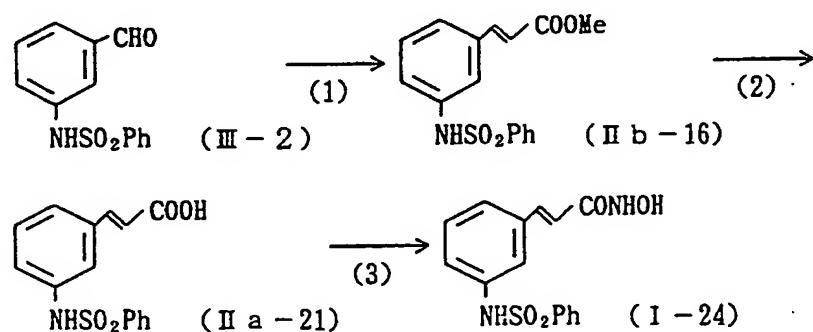
元素分析値 (%) C₁₉H₂₀N₂O₄S・0.75H₂O・0.25C₄H₁₀Oとして

計算値 : C, 59.39; H, 5.98; N, 6.93; S, 7.93

実測値 : C, 59.58; H, 5.71; N, 6.89; S, 7.69

実施例 18

(2E) - 3 - [3 - (フェニルスルホニルアミノ) フェニル] プロペノヒドロキサム酸 (I - 2 4)



(1) 化合物 (I I I - 2) を実施例 11 (1) と同様に Wittig 反応を行ない粗生成物を得る。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶すると目的物 (I I b - 16) を得る (収率: 91%)。融点: 144-146°C

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.81 (s, 3H); 6.37 (d, J=16.0Hz, 1H); 6.85 (s, 1H); 7.08-7.30 (m, 4H); 7.40-7.58 (m, 3H); 7.58 (d, J=16.0Hz, 1H); 7.75-7.83 (m, 2H)

IR (Nujol) : 3230, 1698, 1637, 1607, 1588

元素分析値 (%) C₁₆H₁₅NO₄Sとして

計算値: C, 60.55; H, 4.76; N, 4.41; S, 10.10

実測値: C, 60.48; H, 4.87; N, 4.39; S, 10.00

(2) 化合物 (I I b - 16) を実施例 7 (2) と同様の方法で、水酸化カリウムを用いて加水分解すると、粗生成物が得られる。これを酢酸エチル-エーテル-ヘキサンより再結晶すると目的物 (I I a - 21) が得られる (収率: 100%)。融点: 178-179°C

¹H NMR (DMSO) δ: 6.35 (d, J=16.0Hz, 1H); 7.08-7.16 (m, 1H); 7.24-7.68 (m, 7H); 7.75-7.84 (m, 2H); 10.45 (brs, 1H); 12.48 (brs, 1H)

IR (Nujol) : 3270, 1675, 1628

元素分析値 (%) C₁₅H₁₃NO₄S·0.1H₂O·0.2C₄H₁₀Oとして

計算値: C, 59.31; H, 4.79; N, 4.38; S, 10.02

実測値: C, 59.24; H, 4.70; N, 4.33; S, 9.92

(3) 化合物 (I I a - 21) を実施例 3 (3) (a) と同様に反応させると粗生成物が得られる。これを酢酸エチル-塩化メチレンより再結晶すると目的化合物 (I - 24) が得られる (収率: 80%)。融点: 85-

88°C

¹H NMR (DMSO) δ : 6.36 (d, J=15.6Hz, 1H); 7.02-7.11 (m, 1H); 7.07-7.40 (m, 4H); 7.50-7.70 (m, 3H); 7.76-7.83 (m, 2H); 9.09 (s, 1H); 10.46 (s, 1H); 10.83 (s, 1H)

IR (Nujol) : 3335, 3130, 1655, 1627, 1604, 1509

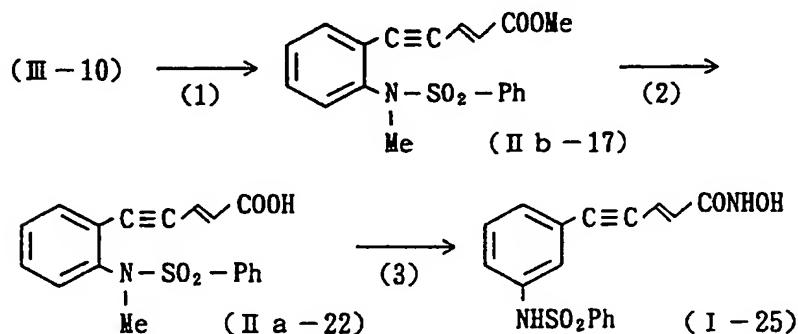
元素分析値 (%) C₁₅H₁₄N₂O₄S·0.4H₂Oとして

計算値 : C, 55.34; H, 4.58; N, 8.61; S, 9.85

実測値 : C, 55.42; H, 4.41; N, 8.48; S, 9.78

実施例 19

(2E)-5-[2-(N-メチルフェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸 (I-25)



(1) 化合物 (III-10) を実施例 11 (1) と同様に反応させて化合物 (II b-17) を得る (収率: 61%)。融点: 67-69°C

¹H NMR (CDCl₃) δ :

3.29 (s, 3H); 3.79 (s, 3H); 6.06 (d, J=15.9Hz, 1H); 6.68 (d, J=15.9Hz, 1H); 7.26-7.63 (m, 7H); 7.70-7.82 (m, 2H)

IR (KBr) : 3070, 2950, 2195, 1718, 1705, 1620

元素分析値(%) : C₁₉H₁₇N₀₄Sとして

計算値 : C, 64.21; H, 4.82; N, 3.94; S, 9.02

実験値 : C, 64.20; H, 4.79; N, 4.05; S, 8.98

(2) 化合物(I I b-17)を実施例7(2)と同様に反応させて化合物(I I a-22)を得る(收率: 77%)。融点: 157-158°C
¹HNMR(DMSO) : 3.21(s, 3H); 6.13(d, J=16.0Hz, 1H); 6.67(d, J=16.0Hz, 1H); 7.17-7.26(m, 1H); 7.36-7.76(m, 6H); 12.80(brs, 1H)

IR(KBr) : 3680-2220, 2200, 1690, 1612, 1592

元素分析値(%) C₁₈H₁₅N₀₄Sとして

計算値 : C, 63.33; H, 4.33; N, 4.10; S, 9.39

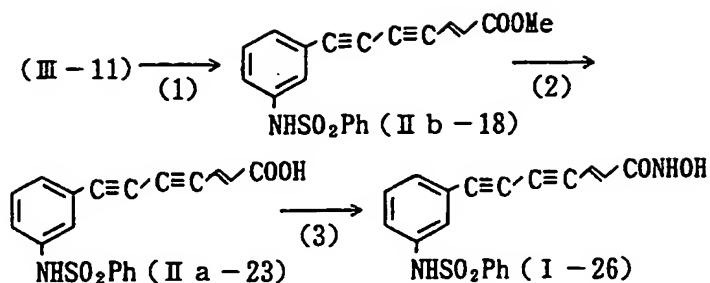
実測値 : C, 63.14; H, 4.55; N, 4.38; S, 9.21

(3) 化合物(I I a-22)を実施例3(3)(a)と同様に反応させることにより化合物(I-25)が泡状として得られる(收率: 90%)。
¹HNMR(DMSO) : 3.22(s, 3H); 6.20(d, J=15.6Hz, 1H); 6.53(d, J=15.6Hz, 1H); 7.15-7.25(m, 1H); 7.34-7.76(m, 6H); 9.04-9.48(brm, 1H); 10.90(brs, 1H)

IR(KBr) : 3700-2000, 2100, 1650, 1612

実施例20

(2E)-7-[3-(フェニルスルホニルアミノ)フェニル]ヘプト-2-エン-4,6-ジイノヒドロキサム酸(I-26)



(1) 化合物 (III - 11) を実施例 11 (1) と同様に反応させることにより化合物 (II b - 18) を得る。融点: 136 - 144 °C

¹H NMR (CDCl₃) :

3.79 (s, 3H); 6.37 (d, J=15.7Hz, 1H); 6.84 (d, J=15.7Hz, 1H); 7.03 (brs, 1H); 7.08-7.30 (m, 4H); 7.40-7.65 (m, 3H); 7.72-7.85 (m, 2H)
 IR (KBr) : 3220, 3060, 2940, 2210, 1725, 1718, 1611, 1600, 1577
 元素分析値 (%) C₂₀H₁₅N₀₄S・0.1H₂Oとして

計算値 : C, 65.42; H, 4.17; N, 3.81

実測値 : C, 65.29; H, 4.19; N, 3.92

(2) 化合物 (II b - 18) を実施例 7 (2) と同様に反応させて化合物 (II a - 23) を得る (収率: 85%)。融点: 189 - 195 °C

¹H NMR (CD₃OD) : 6.38 (d, J=16.0Hz, 1H); 6.84 (d, J=16.0Hz, 1H); 7.10-7.32 (m, 4H); 7.42-7.65 (m, 3H); 7.71-7.84 (m, 2H)
 IR (KBr) : 3640-2000, 2200, 1681, 1607, 1578

(3) 化合物 (II a - 23) を実施例 3 (3) (a) と同様に反応させることにより化合物 (I - 26) を得る (収率: 81%)。分解点: 167 - 173 °C

¹H NMR (DMSO) : 6.45 (d, J=15.6Hz, 1H); 6.70 (d, J=15.6Hz, 1H); 7.10-7.42 (m, 4H); 7.46-7.70 (m, 3H); 7.70-7.88 (m, 2H); 9.15-9.52 (brm, 1H); 10.20-11.20 (brm, 2H)
 IR (KBr) : 3670-2000, 3310, 2210, 1635, 1598, 1575, 1535

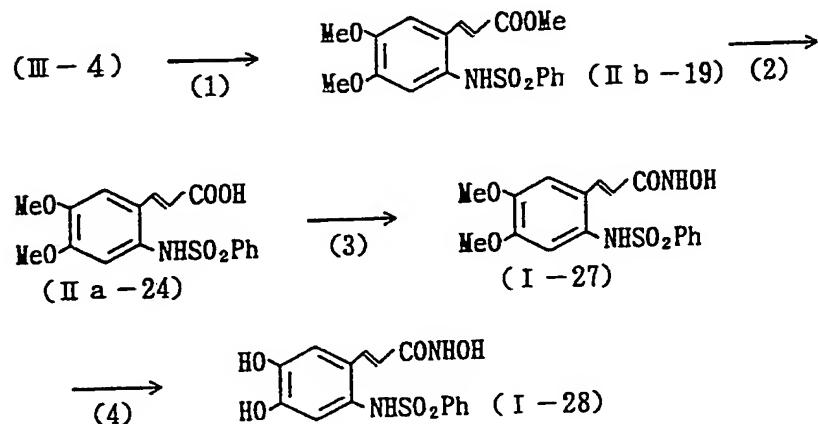
元素分析値(%) C₁₉H₁₄N₂O₄S・0.65H₂Oとして

計算値: C, 60.36; H, 4.08; N, 7.41; S, 8.48

実測値: C, 60.65; H, 3.97; N, 7.17; S, 8.19

実施例2 1

(2E)-3-[4,5-ジメトキシ-2-(フェニルスルホニルアミノ)フェニル]-プロペノヒドロキサム酸(I-27)および(2E)-3-[4,5-ジヒドロ-2-(フェニルスルホニルアミノ)フェニル]-プロペノヒドロキサム酸(I-28)



(1) 化合物(III-4)を実施例1 1(1)と同様に反応させると目的物(II b-19)が得られる。(収率95%)

融点: 188-190°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 3.76(s, 3H)、3.84(s, 3H)、3.88(s, 3H)、6.05(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.84(s, 1H)、6.89(s, 1H)、7.37(d, J=16.0 Hz, 1H)、7.35-7.58(m, 3H)、7.63-7.74(m, 2H)。

IR(KBr): 3270、3010、2950、2840、1705、1630、1602、1520。

元素分析値(%): C₁₈H₁₉NO₆Sとして

計算値(%): C, 57.28; H, 5.07; N, 3.71; S, 8.49

実測値(%): C, 57.34; H, 5.11; N, 3.64; S, 8.50

(2) 化合物(IIb-19)を実施例7(2)と同様に反応させると目的物(IIa-24)が得られる。(収率72%)

融点: 228-232°C

¹HNMR(DMSO): δ 3.46(s, 3H)、3.79(s, 3H)、6.20(s, 1H)、6.35(d, J = 15.9 Hz, 1H)、7.25(s, 1H)、7.46-7.73(m, 5H)、7.74(d, J = 15.9 Hz, 1H)、9.64-9.84(br m, 1H)、12.04-12.30(br m, 1H)。

IR(KBr): 3680-2080、3290、2960、1678、1622、1601、1517。

元素分析値(%): C₁₇H₁₇NO₆Sとして

計算値(%): C, 56.19; H, 4.72; N, 3.85; S, 8.82

実測値(%): C, 55.93; H, 4.78; N, 3.81; S, 8.63

(3) 化合物(IIa-24)を実施例3(3)(a)と同様に反応させると目的物(I-27)が得られる。(収率22%)

融点: 183-186°C

¹HNMR(DMSO): δ 3.44(s, 3H)、3.77(s, 3H)、6.18(s, 1H)、6.23(d, J = 16.0 Hz, 1H)、7.05(s, 1H)、7.45-7.75(m, 6H)、8.97(br s, 1H)、9.75(br s, 1H)、10.57(br s, 1H)。

IR(KBr): 3700-2000、3280、3010、1650、1600、1570、1518。

質量分析

LSIMS $m/z=379$ [M+H]、757 [2M+H]

HSIMS $C_{17}H_{19}N_2O_6S$ として

計算値: 379.0962

実測値: 379.0950

(4) 化合物(I-27)を実施例10(4)と同様に反応させると目的物(I-28)が得られる。(収率43%)

1H NMR(DMSO): δ 5.96(d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.24(s, 1H)、6.89(s, 1H)、7.24-7.67(m, 6H)、8.91(br s, 1H)、9.25(br s, 1H)、9.48(br s, 1H)、9.58(br s, 1H)、10.56(br s, 1H)。

IR(KBr): 3680-2000、1652、1610、1518。

質量分析

LSIMS $m/z=351$ [M+H]、373 [M+Na]、701 [2M+H]、723 [2M+Na]。

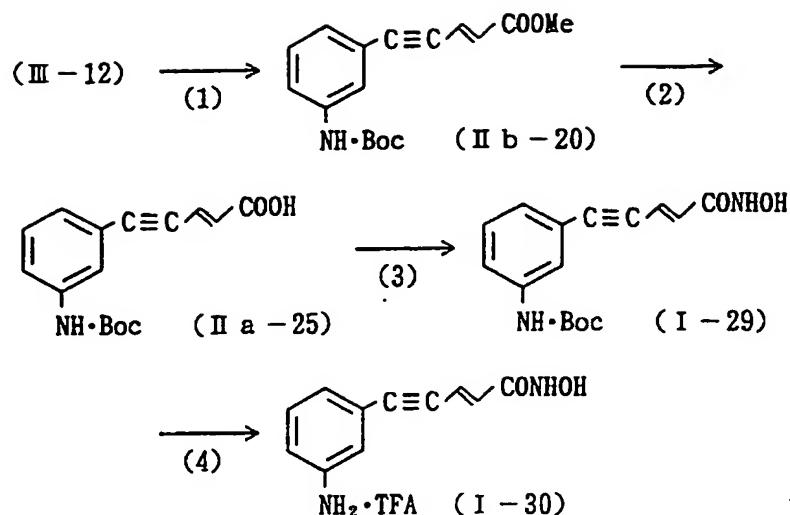
HSIMS $C_{15}H_{15}N_2O_6S$ として

計算値: 351.0649

実測値: 351.0641

実施例22

(2E)-5-[3-(t-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-29)および(2E)-5-(3-アミノフェニル)ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸トリフルオロ酢酸塩(I-30)



(1) 化合物(III-12)を実施例11(1)と同様に反応させると目的物(IIb-20)が得られる。(収率74%)

融点: 111-112°C

¹H NMR(CDCl₃): δ 1.52(s, 9 H)、3.79(s, 3 H)、6.30(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.51(br s, 1 H)、6.97(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.15(dt, J = 7.0, 1.6 Hz, 1 H)、7.20(m, 2 H)、7.56-7.63(br m, 1 H)。

¹³C NMR(CDCl₃): 28.31、51.89、80.93、86.25、98.25、119.44、121.58、122.84、125.36、126.56、129.08、129.64、138.60、152.56、166.40。

IR(Nujol): 3355、2195、1725、1702、1619、1601、1538。

元素分析値(%): C₁₇H₁₉NO₄として

計算値(%): C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65

実測値(%): C, 67.67; H, 6.39; N, 4.72

(2) 化合物(IIb-20)を実施例7(2)と同様に加水分解すると、目的物(IIa-25)が得られる。(収率98%)

融点: 180-181°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 1.53(s, 9H)、6.31(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.63(br s, 1H)、7.06(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.16(dt, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H)、7.21-7.38(m, 2H)、7.54-7.63(br m, 1H)。

IR(Nujol): 3340、2200、1720、1698、1618、1582、1541。

元素分析値(%): C₁₆H₁₇NO₄として

計算値(%): C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88

実測値(%): C, 66.92; H, 6.08; N, 4.87

(3) 化合物(IIa-25)を実施例3(3)(a)と同様に反応すると、目的物(I-29)が得られる。(収率78%)

分解点: 157°C

¹HNMR(DMSO): δ 1.48(s, 1H)、6.34(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.76(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.05-7.16(br m, 1H)、7.30(t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.41-7.53(br m, 1H)、7.65(br s, 1H)、9.21(br s, 1H)、9.52(br s, 1H)、10.88(br s, 1H)。

IR(Nujol): δ 3340、3220、3060、2200、1718、1698、1630、1585、1542。

元素分析値(%): C₁₆H₁₈N₂O₄として

計算値(%): C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27

実測値(%): C, 63.49; H, 6.15; N, 9.18

(4) 窒素気流下、化合物(I-29)120mg(400μM)を塩化メチレン2mlに懸濁させ、そこへ室温で、トリフルオロ酢酸153μl(2mM)を加える。室温で2時間半攪拌した後、減圧濃縮し、溶媒と過剰のトリフルオロ酢酸を完全に除去する。残渣にエーテルを加えて結晶化させ、その結晶をエーテル洗浄し、目的物(I-30)106mg(335μM、収率84%)を得る。

分解点: 127°C

¹HNMR(DMSO): δ 6.31(d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.74(d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.80–6.96(m, 3H)、7.11–7.25(m, 1H)。

IR(Nujol): 3395、2200、1681、1647、1621、1202、1129 cm⁻¹

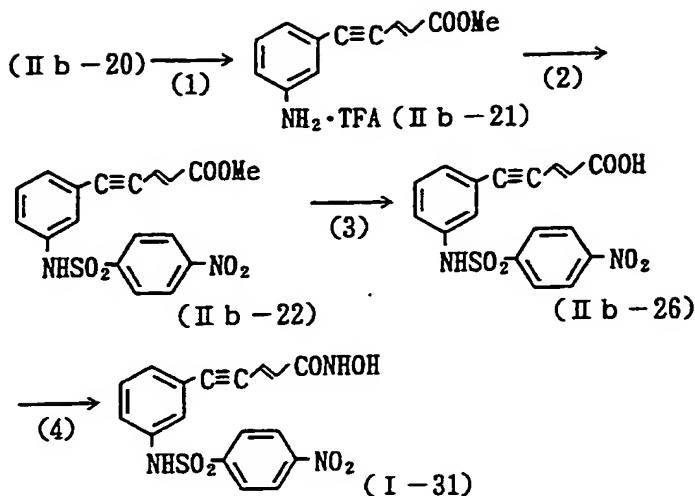
元素分析値(%): C₁₃H₁₁N₂O₄F₃として

計算値(%): C, 49.38; H, 3.51; N, 8.86

実測値(%): C, 49.47; H, 3.97; N, 8.73

実施例23

(2E)-5-[3-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-31)



(1) 化合物(II b-20)を実施例22(4)と同様に処理すると、目的物(II b-21)が得られる。(収率97%)

分解点: 114°C

¹HNMR(CD₃OD): δ 3.77(s, 3H)、6.37(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.99(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.23(dt, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H)、7.28–7.49(m, 3H)。

IR(Nujol): 2620、2195、1721、1670、1617、1596、1518 cm⁻¹

元素分析値(%): C₁₄H₁₂NO₄F₃・0.1H₂Oとして

計算値(%): C, 53.04; H, 3.88; N, 4.42; F, 17.98

実測値(%): C, 53.01; H, 3.92; N, 4.48; F, 17.98

(2) 化合物(II b-21)0.200g(0.634mmol)のジオキサン溶液5.0mlに0.627mol/lのNaHCO₃溶液4.04ml(2.53mmol)、p-ニトロベンゼンスルホニルクロライド0.281g(1.27mmol)を加える。室温で60分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過、濃縮する。粗生成物をシリ

カゲルクロマトグラフィーにより精製した後、さらにエーテル-ヘキサンより再結晶すると目的物(IIb-22)0.169g(0.437mmol、収率69%)が得られる。

融点: 155-156°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 3.80(s, 3H)、6.32(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.80(br s, 1H)、6.94(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.05-7.18(m, 1H)、7.18-7.36(m, 3H)、7.90-8.02(m, 2H)、8.25-8.68(m, 2H)。

IR(KBr): 3680-2000、3270、3110、2950、2200、1700、1619、1603、1578、1532。

元素分析値(%): C₁₈H₁₄N₂O₆Sとして

計算値(%): C, 55.95; H, 3.65; N, 7.25; S, 8.30

実測値(%): C, 55.98; H, 3.67; N, 7.18; S, 8.22

(3) 化合物(IIb-22)を実施例7(2)と同様に加水分解すると、目的物(IIa-26)が得られる。(収率96%)

融点: 208-209°C

¹HNMR(DMSO): δ 6.34(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.89(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.12-7.40(m, 4H)、7.95-8.05(m, 2H)、8.34-8.45(m, 2H)。

IR(KBr): 3680-2000、3280、3090、2195、1692、1615、1578、1539。

元素分析値(%): C₁₇H₁₂N₂O₆Sとして

計算値(%): C, 54.84; H, 3.25; N, 7.52; S, 8.61

実測値(%): C, 54.62; H, 3.30; N, 7.33; S, 8.43

(4) 化合物(IIa-26)を実施例3(3)(a)と同様に反応すると、目的

物(I-31)が得られる。(収率63%)

¹H NMR(DMSO): δ 6.33(d, J=15.8 Hz, 1H)、6.73(d, J=15.8 Hz, 1H)、7.05-7.40(m, 4H)、7.95-8.05(m, 2H)、8.33-8.43(m, 2H)、9.24(br s, 1H)、10.60-11.05(br m, 2H)。

IR(KBr): 3680-2000、2195、1645、1610、1575、1528。

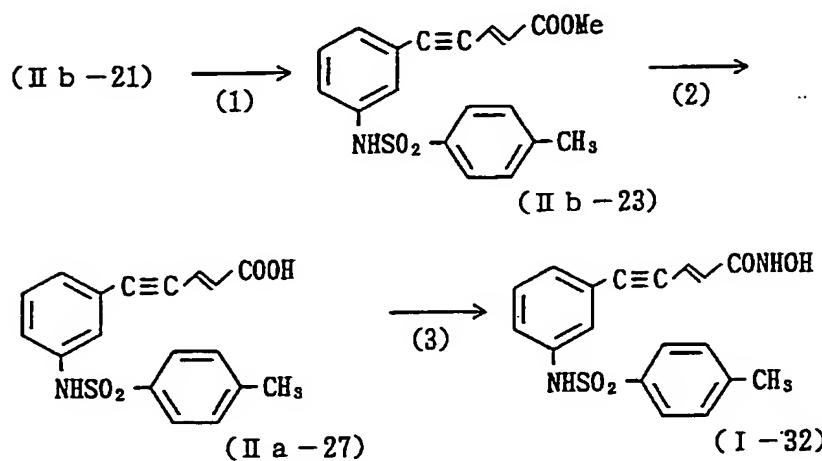
元素分析値(%): C₁₈H₁₅N₃O₆Sとして

計算値(%): C, 53.86; H, 3.77; N, 10.47; S, 7.99

実測値(%): C, 53.85; H, 3.98; N, 10.34; S, 7.73

実施例24

(2E)-5-[3-(p-トルイルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-32)



(1) 化合物(II b-21)をp-トルエンスルホニルクロライドを用いて実施例23(2)と同様に反応させると目的物(II b-23)が得られる。(収率75%)

融点: 144-145°C

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.39 (s, 3 H)、3.79 (s, 3 H)、6.31 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.74 (br s, 1 H)、6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.03 – 7.33 (m, 6 H)、7.62 – 7.72 (m, 2 H)。

IR (KBr): 3630 – 2000、3250、2950、2200、1698、1620、1598、1578。

元素分析値(%): C₁₉H₁₇NO₄Sとして

計算値(%): C, 64.21; H, 4.82; N, 3.94; S, 9.02

実測値(%): C, 64.17; H, 4.90; N, 4.06; S, 8.97

(2) 化合物(IIb-23)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(IIa-27)が得られる。(収率88%)

融点: 219 – 220°C

¹H NMR (DMSO): δ 2.33 (s, 3 H)、6.33 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.89 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.12 – 7.43 (m, 6 H)、7.60 – 7.72 (m, 2 H)、10.44 (br s, 1 H)。

IR (KBr): 3660 – 2000、3235、2190、1688、1615、1578。

元素分析値(%): C₁₈H₁₅NO₄Sとして

計算値(%): C, 63.33; H, 4.43; N, 4.10; S, 9.39

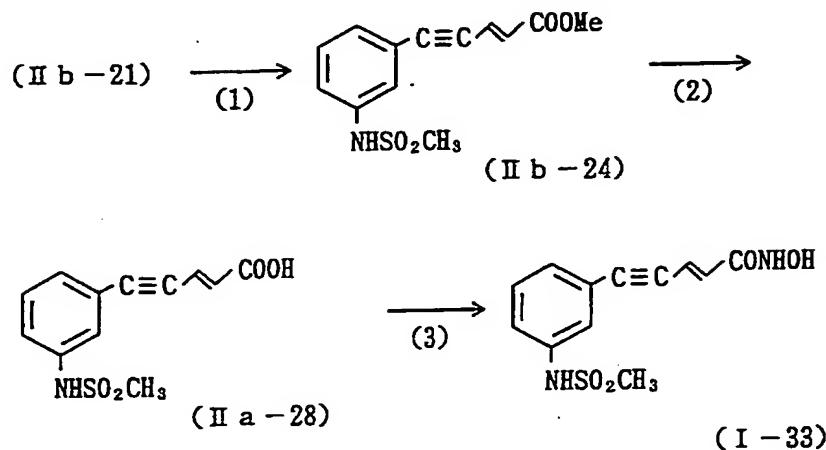
実測値(%): C, 63.08; H, 4.65; N, 4.04; S, 9.17

(3) 化合物(IIa-27)を実施例3(3)(a)と同様に処理すると目的物(I-32)が得られる。(収率92%)

¹H NMR (DMSO): δ 2.34 (s, 3 H)、6.33 (d, J = 15.7 Hz, 1 H)、6.73 (d, J = 15.7 Hz, 1 H)、7.10 – 7.43 (m, 6 H)、7.58 – 7.70 (m, 2 H)、9.23 (br s, 1 H)、10.10 – 11.20 (br m, 1 H)。

実施例 25

(2E)-5-[3-(メチルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-33)



(1) 化合物(II b-21)をメタンスルホニルクロライドを用いて実施例23(2)と同様に反応させると目的物(II b-24)が得られる。(収率83%)

融点: 140-141°C

¹H NMR(CDCl₃): δ 3.05(s, 3H)、3.80(s, 3H)、6.34(d, J=15.8 Hz, 1H)、6.76(br s, 1H)、6.97(d, J=15.8 Hz, 1H)、7.20-7.40(m, 4H)。

IR(KBr): 3270、3035、2199、1702、1617、1578。

元素分析値(%): C₁₃H₁₃NO₄Sとして

計算値(%): C, 55.90; H, 4.69; N, 5.01

実測値(%): C, 56.14; H, 4.82; N, 4.84

(2) 化合物(II b-24)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的

物(IIa-28)が得られる。(収率88%)

融点: 236-238°C

¹HNMR(DMSO): δ 3.03(s, 3H)、6.36(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.92(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.22-7.47(m, 4H)、9.96(br s, 1H)。

IR(KBr): 3700-2100、3235、3010、2930、2195、1708、1685、1618、1575。

元素分析値(%): C₁₂H₁₁NO₄S · 0.2H₂Oとして

計算値(%): C, 53.60; H, 4.27; N, 5.21

実測値(%): C, 53.80; H, 4.28; N, 5.11

(3) 化合物(IIa-28)を実施例3(3)(a)と同様に処理すると目的物(I-33)が得られる。(収率75%)

分解点: 147-153°C

¹HNMR(DMSO): δ 3.03(s, 3H)、6.35(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.76(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.20-7.46(m, 4H)、9.04-9.46(br m, 1H)、9.68-11.20(br m, 1H)。

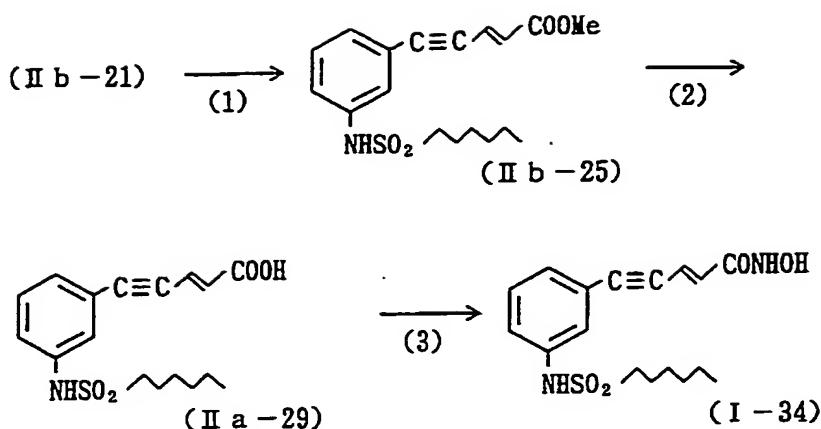
元素分析値(%): C₁₂H₁₂N₂O₄Sとして

計算値(%): C, 51.42; H, 4.31; N, 9.99; S, 11.44

実測値(%): C, 51.21; H, 4.41; N, 9.76; S, 11.14

実施例26

(2E)-5-[3-(ヘキシルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-34)



(1) 化合物(II b - 21)を1-ヘキサンスルホニルクロライドを用いて実施例23(2)と同様に反応させると目的物(II b - 25)が得られる。(収率37%)

融点: 91 - 92°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 0.86(t, J = 6.4 Hz, 3H)、1.14 - 1.48(m, 6H)、1.70 - 1.93(m, 2H)、3.04 - 3.16(m, 2H)、3.80(s, 3H)、6.33(d, J = 15.9 Hz, 1H)、6.67(br s, 1H)、6.97(d, J = 15.9 Hz, 1H)、7.17 - 7.42(m, 4H)。

IR(KBr): 3230、2955、2925、2860、2200、1721、1714、1621、1578。

元素分析値(%): C₁₈H₂₃NO₄Sとして

計算値(%): C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01; S, 9.17

実測値(%): C, 61.65; H, 6.55; N, 4.05; S, 9.05

(2) 化合物(II b - 25)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(II a - 29)が得られる。(収率99%)

融点: 195 - 198°C

¹H NMR(DMSO): δ 0.82(t, J = 6.5 Hz, 3 H)、1.07-1.43(m, 6 H)、1.52-1.75(m, 2 H)、3.04-3.17(m, 2 H)、6.35(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.92(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.20-7.47(m, 4 H)、9.99(br s, 1 H)。

IR(KBr): 3700-2000、3240、2955、2920、2860、2190、1708、1685、1616、1575。

元素分析値(%): C₁₇H₂₁NO₄Sとして

計算値(%): C, 60.88; H, 6.31; N, 4.18; S, 9.56

実測値(%): C, 60.90; H, 6.25; N, 4.26; S, 9.37

(3) 化合物(IIa-29)を実施例3(3)(a)と同様に反応させる
と目的物(I-34)が得られる。(収率88%)

分解点: 146-147°C

¹H NMR(DMSO): δ 0.82(t, J = 6.7 Hz, 3 H)、1.07-1.43(m, 6 H)、1.52-1.75(m, 2 H)、3.00-3.20(m, 2 H)、6.35(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.76(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.15-7.47(m, 4 H)、9.23(br s, 1 H)、9.99(br s, 1 H)、10.89(br s, 1 H)。

IR(KBr): 3680-2200、3300、3235、2920、2850、2190、1649、1612、1577。

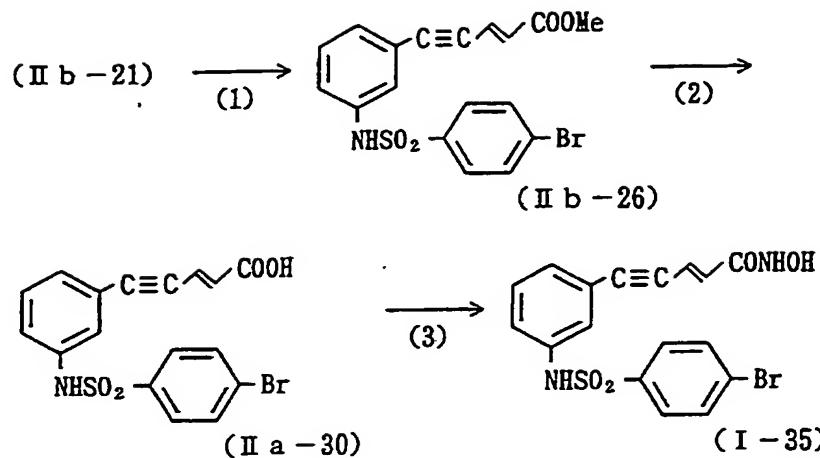
元素分析値(%): C₁₇H₂₂N₂O₄Sとして

計算値(%): C, 58.27; H, 6.33; N, 7.99; S, 9.15

実測値(%): C, 58.14; H, 6.43; N, 7.97; S, 9.00

実施例27

(2E)-5-[3-(p-ブロモフェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-35)



(1) 窒素気流下、化合物(II b - 21)200 mg(634 μ M)の塩化メチレン溶液4mlにトリエチルアミン352 μ l(634 μ M \times 4.0)、p-ブロモベンゼンスルホニルクロライド162 mg(634 μ M)を0°Cで加え、室温にて終夜攪拌する。反応液を酢酸エチル、2N塩酸に分配し、有機層を水洗し、乾燥後、濃縮し、粗製の精製物を得る。これをローバーカラムクロマトグラフィーにて精製し、エーテル-ヘキサンより再結晶することにより目的物(II b - 26)68 mg(162 μ M、収率25%)が得られる。

融点: 146-147°C

1 H NMR(CDCl₃): δ 3.79(s, 3 H)、6.32(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.78(s, 1 H)、6.95(d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.03-7.15(m, 1 H)、7.19-7.30(m, 3 H)、7.55-7.69(m, 4 H)。

IR(Nujol): 3250、2200、1697、1623、1208、1160、953、601、551 cm⁻¹。

元素分析値(%): C, 51.44; H, 3.36; N, 3.33

計算値(%): C, 51.44; H, 3.36; N, 3.33

実測値(%): C, 51.16; H, 3.54; N, 3.33

(2) 化合物(II b-26)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(II a-30)が得られる。(収率88%)

融点: 214-216°C

¹H NMR(CD₃OD): δ 6.29(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.94(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.09-7.32(m, 4H)、7.66(br s, 4H)。IR(Nujol): 3250、2190、1709、1681、1614、1575 cm⁻¹。

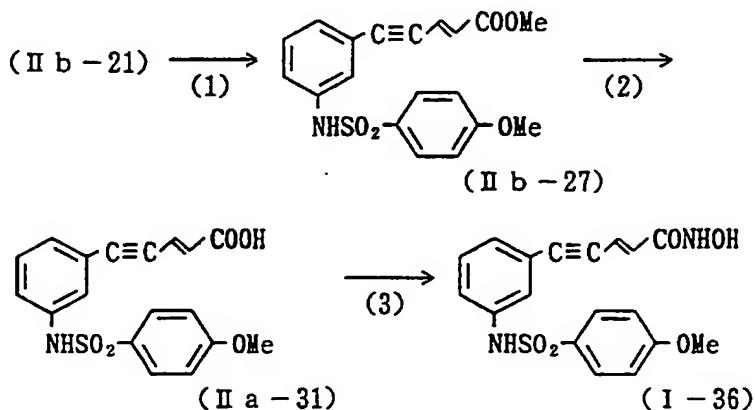
(3) 化合物(II a-30)を実施例3(3)(a)と同様に反応させると目的物(I-35)が得られる。(収率91%)

分解点: 86-89°C

¹H NMR(CD₃OD): δ 6.30(d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.85(d, J = 15.6 Hz, 1H)、7.07-7.30(m, 4H)、7.66(br s, 4H)。IR(Nujol): 3240、2200、1645、1614、1574、1155 cm⁻¹。

実施例28

(2E)-5-[3-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-36)



(1) 化合物(IIb-21)をp-メトキシベンゼンスルホニルクロライドを用いて実施例23(2)と同様に処理すると目的物(IIb-27)が得られる。(収率78%)

融点: 122-124°C

¹HNMR(CD₃OD): δ 3.79(s, 3H)、3.83(s, 3H)、6.31(d, J=16.0 Hz, 1H)、6.78(s, 1H)、6.88-7.00(m, 3H)、7.06-7.15(m, 1H)、7.18-7.28(m, 3H)、7.68-7.77(m, 2H)。

IR(Nujol): 3260、2200、1697、1622、1597、1579、1497、1265、1155 cm⁻¹。

元素分析値(%): C₁₉H₁₇NO₅Sとして

計算値(%): C, 61.44; H, 4.61; N, 3.77; S, 8.63

実測値(%): C, 61.47; H, 4.69; N, 3.71; S, 8.60

(2) 化合物(IIb-27)を実施例7(2)と同様に加水分解することにより目的物(IIa-31)を得る。(収率92%)

融点: 208-210°C

¹HNMR(CD₃OD): δ 3.82(s, 3H)、6.28(d, J=15.8 Hz, 1H)、6.90-7.04(m, 3H)、7.09-7.30(m, 4H)、7.65-7.74(m, 2H)。

IR(Nujol): 3240、2190、1690、1613、1596、1580、1155 cm⁻¹。

元素分析値(%): C₁₈H₁₅NO₅Sとして

計算値(%): C, 60.50; H, 4.23; N, 3.92; S, 8.97

実測値(%): C, 60.34; H, 4.41; N, 3.95; S, 8.98

(3) 化合物(IIa-31)を実施例3(3)(a)と同様に反応させると目的

物(I-36)が得られる。(収率81%)

分解点: 151°C

¹H NMR(DMSO): δ 3.80(s, 3H)、6.33(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.73(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.02–7.36(m, 6H)、7.66–7.75(m, 2H)、9.22(br s, 1H)、10.40(br s, 1H)、10.82(br s, 1H)。

IR(Nujol): 3330、3280、3170、2200、1650、1617、1597、1581、1499、1145、1127 cm⁻¹。

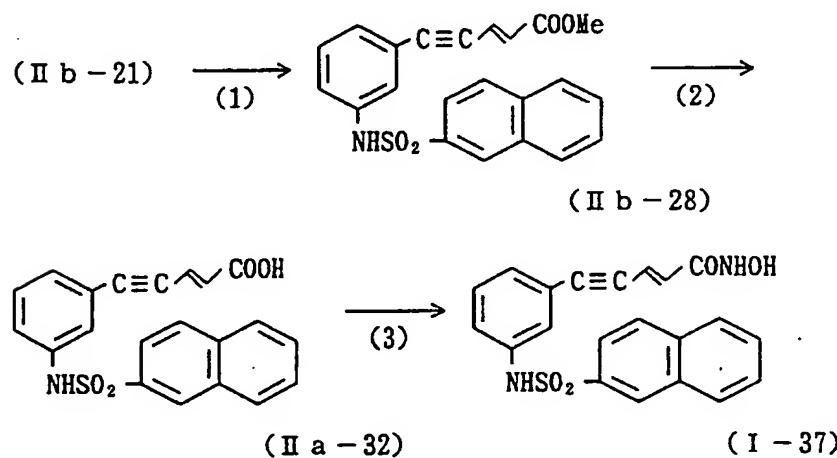
元素分析値(%): C₁₈H₁₆N₂O₅S · 0.2H₂Oとして

計算値(%): C, 57.50; H, 4.40; N, 7.45; S, 8.53

実測値(%): C, 57.50; H, 4.62; N, 7.37; S, 8.33

実施例29

(2E)-5-[3-(2-ナフチルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-37)



(1) 化合物(II b - 21)を2-ナフチルスルホニルクロライドを用いて実施例23(2)と同様に処理すると目的物(II b - 28)が得られる。(収

率58%)

融点: 156-158°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 3.78(s, 3H)、6.28(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.92(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.98(s, 1H)、7.09-7.18(m, 4H)、7.54-7.95(m, 6H)、8.39(d, J = 1.8 Hz, 1H)。

IR(Nujol): 3240、2200、1695、1617、1157 cm⁻¹。

元素分析値(%): C₂₂H₁₇NO₄Sとして

計算値(%): C, 67.50; H, 4.38; N, 3.58; S, 8.19

実測値(%): C, 67.27; H, 4.57; N, 3.53; S, 8.14

(2) 化合物(IIb-28)を実施例7(2)と同様に加水分解することにより目的物(IIa-32)を得られる。(収率89%)

融点: 204-207°C

¹HNMR(CD₃OD): δ 6.25(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.91(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.10-7.28(m, 4H)、7.53-7.79(m, 3H)、7.88-8.02(m, 3H)、8.35(d, J = 1.6 Hz, 1H)。IR(Nujol): 3250、2200、1688、1617、1583、1157cm⁻¹。

元素分析値(%): C₂₁H₁₅NO₄S · 0.2H₂Oとして

計算値(%): C, 66.20; H, 4.07; N, 3.68; S, 8.41

実測値(%): C, 66.51; H, 4.40; N, 3.58; S, 8.49

(3) 化合物(IIa-32)を実施例3(3)(a)と同様に反応すると目的物(I-37)が得られる。(収率78%)

分解点: 91-93°C

¹H NMR(DMSO): δ 6.32(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.72(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.08–7.34(m, 4H)、7.58–7.86(m, 3H)、7.86–8.22(m, 3H)、8.47(s, 1H)、9.14(br s, 1H)、10.79(br s, 2H)。

IR(Nujol): 3240、2200、1648、1614、1578、1155、1131 cm⁻¹。

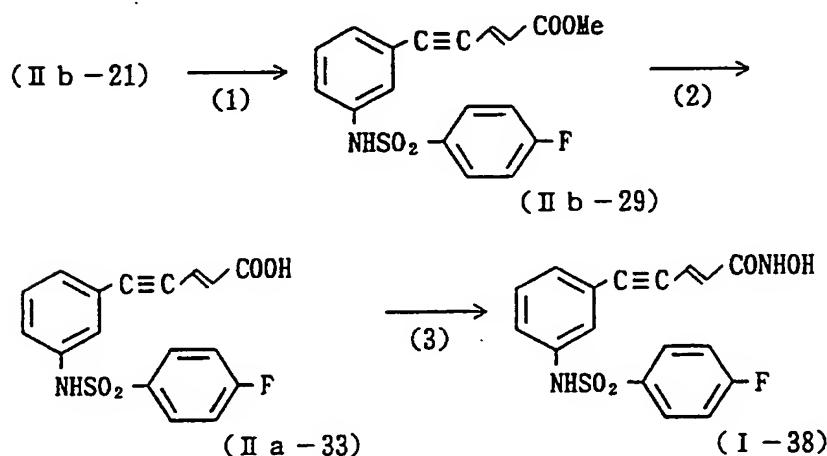
元素分析値(%): C₂₁H₁₆N₂O₄S · 0.5H₂Oとして

計算値(%): C, 62.83; H, 4.27; N, 6.98; S, 7.99

実測値(%): C, 63.03; H, 4.61; N, 6.58; S, 7.68

実施例 30

(2E)-5-[3-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)フェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-38)



(1) 化合物(II b - 21)をp-フルオロベンゼンスルホニルクロライドを用いて実施例 23(2)と同様に反応すると目的物(II b - 29)が得られる。(收率 81%)

融点: 147–149°C

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.79 (s, 3 H)、6.31 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.80 (s, 1 H)、6.95 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.07 – 7.19 (m, 6 H)、7.72 – 7.84 (m, 2 H)。

IR (Nujol): 3310、3220、2190、1717、1710、1694、1617、1588、1174、1167、1155 cm⁻¹。

元素分析値(%): C₁₈H₁₄NO₄SFとして

計算値(%): C, 60.16; H, 3.93; N, 3.90; S, 8.92;
F, 5.29

実測値(%): C, 60.17; H, 4.01; N, 3.85; S, 9.21;
F, 5.31

(2) 化合物(IIb-29)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(IIa-33)を得られる。(収率97%)

融点: 185 – 186°C

¹H NMR (CD₃OD): δ 6.28 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、6.93 (d, J = 15.8 Hz, 1 H)、7.10 – 7.32 (m, 6 H)、7.75 – 7.88 (m, 2 H)。

IR (Nujol): 3250、2190、1708、1680、1614、1599、1165、1148 cm⁻¹。

元素分析値(%): C₁₇H₁₂NO₄SFとして

計算値(%): C, 59.13; H, 3.50; N, 4.06; S, 9.28;
F, 5.50

実測値(%): C, 59.11; H, 3.63; N, 3.97; S, 9.39;
F, 5.46

(3) 化合物(IIa-33)を実施例3(3)(a)と同様に反応すると目的物(I-38)が得られる。(収率96%)

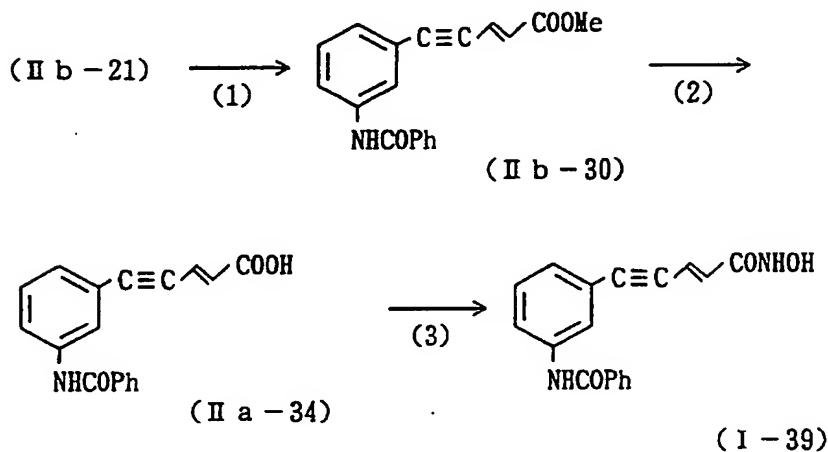
分解点: 74°C

¹H NMR(DMSO): δ 6.33(d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.74(d, J = 15.6 Hz, 1H)、7.09–7.52(m, 6H)、7.76–7.92(m, 2H)、9.24(br s, 1H)、10.60(br s, 1H)、10.84(br s, 1H)。

IR(Nujol): 3240、2200、1647、1614、1592、1163、1152、1090 cm⁻¹。

実施例 31

(2E)-5-(3-ベンゾイルアミノフェニル)ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-39)



(1) 化合物(II b - 21)をベンゾイルクロライドを用いて実施例 23

(2)と同様に反応すると目的物(II b - 30)が得られる。(収率 95%)

融点: 144–146°C

¹H NMR(CDCl₃): δ 3.79(s, 3H)、6.31(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.98(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.23–7.71(m, 6H)、7.80–7.93(m, 4H)。

IR(Nujol): 3240、2200、1711、1653、1619、
1580、1537、1175cm⁻¹。

元素分析値(%): C₁₉H₁₅NO₃として

計算値(%): C, 74.74; H, 4.95; N, 4.59

実測値(%): C, 74.62; H, 4.98; N, 4.55

(2) 化合物(IIb-30)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(IIa-34)を得られる。(収率96%)

融点: 232-234°C

¹HNMR(DMSO): δ 6.36(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.94(J = 15.8 Hz, 1H)、7.24-7.68(m, 5H)、7.78-8.07(m, 4H)、10.39(s, 1H)。

IR(Nujol): 3305、2190、1680、1652、1612、
1600、1578、1530、1205cm⁻¹。

元素分析値(%): C₁₈H₁₃NO₃ · 0.2H₂Oとして

計算値(%): C, 73.31; H, 4.58; N, 4.75

実測値(%): C, 73.49; H, 4.60; N, 4.79

(3) 化合物(IIa-34)を実施例3(3)(a)と同様に処理すると目的物(I-39)が得られる。(収率23%)

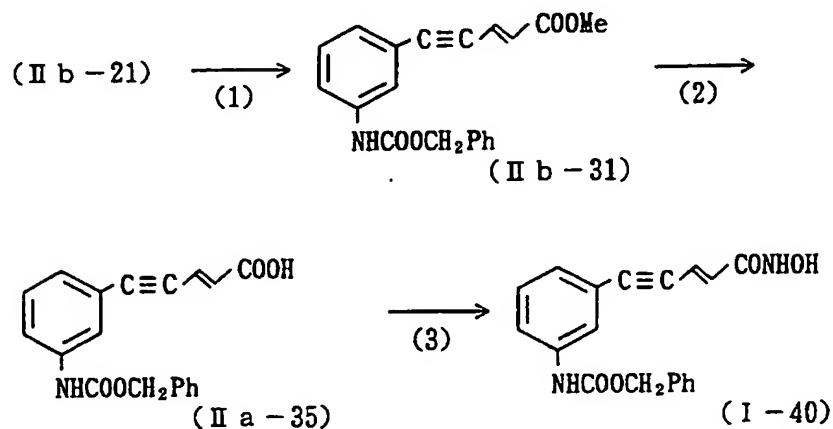
分解点: 142°C

¹HNMR(CD₃OD): δ 6.33(d, J = 15.4 Hz, 1H)、6.89(d, J = 15.4 Hz, 1H)、7.22-7.76(m, 6H)、7.88-7.98(m, 3H)。

IR(Nujol): 3275、2195、1648、1618、1580、
1538cm⁻¹。

実施例32

(2E)-5-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノフェニル)ペント-
2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-40)



(1) 化合物(IIb-21)を51mg(250 μM)、ジメチルアミノピリジン80mg(1 mM)、ベンジルオキシカルボニルクロライド1ml(7.5 mM)の混合物を氷冷下で30分攪拌した後、反応混合物を酢酸エチル-水で分配し、有機層を水洗後、濃縮。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製すると目的物(IIb-31)71mg(212 μM、収率84%)が得られる。

¹HNMR(CDCl₃): δ 3.78(s, 3H)、5.21(s, 2H)、6.31(d, J = 16 Hz, 1H)、6.96(d, J = 16 Hz, 1H)、7.18-7.57(m, 9H)。

(2) 化合物(IIb-31)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(IIa-35)が得られる。(収率96%)

融点: 190.0-190.5°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 5.22(s, 2H)、6.32(d, J = 16 Hz, 1H)、7.05(d, J = 16 Hz, 1H)、7.20-7.58(m, 9H)。

元素分析値(%): C₁₉H₁₅NO₄・0.1H₂Oとして

計算値(%): C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36

実測値(%): C, 70.60; H, 4.82; N, 4.61

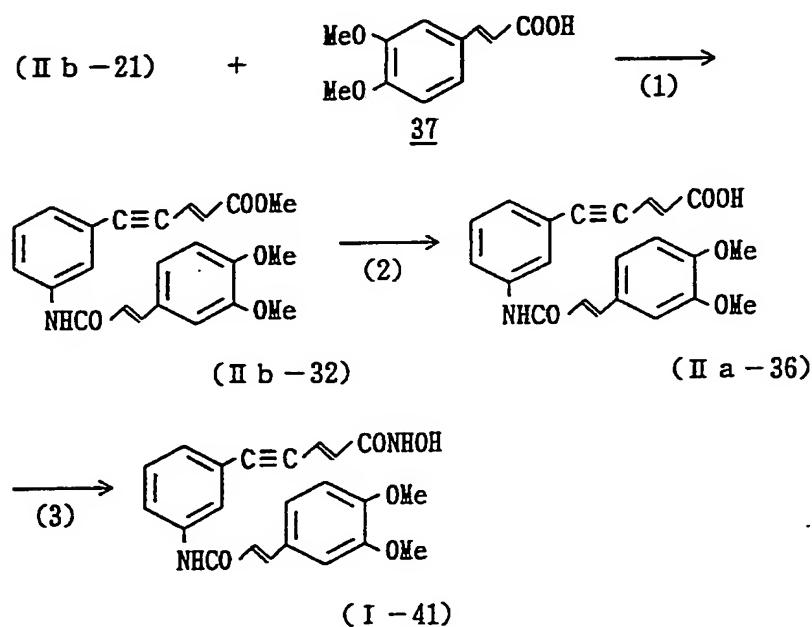
(3) 化合物(IIa-35)を実施例3(3)(a)と同様に反応すると目的物(I-40)が得られる。(収率54%)

分解点: 139-144°C

¹H NMR(DMSO): δ 5.16(s, 2H)、6.34(d, J=16Hz, 1H)、6.74(d, J=16Hz, 1H)、7.14-7.64(m, 9H)。

実施例33

(2E)-5-[3'-(3'',4''-ジメトキシフェニル)プロペノイルアミノ]ーフェニル]ペント-2-エン-4-イノヒドロキサム酸(I-41)



(1) 化合物37 1.286g(6.17mmol)の塩化メチレン溶液25mlにオキザリルクロライド1.89ml(21.6mmol)を加える。室温で30

分間攪拌した後、反応液を減圧濃縮し、酸クロライドを得る。別の容器に化合物(IIb-21)0.400g(1.27mmol)のジオキサン溶液30mlを用意し、0.627mol/l NaHCO₃溶液200mlと先程調整した酸クロライドのジオキサン溶液18mlを加えて室温で終夜攪拌する。反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配して有機層を水、5%NaHCO₃水溶液、水、食塩水の順で洗浄する。乾燥、濾過、濃縮後、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、酢酸エチル-エーテル-ヘキサンより再結晶すると目的物(IIb-32)0.3585g(0.916mmol、収率72%)が得られる。

融点: 127-129°C

¹H NMR(CDCl₃): δ 3.79(s, 3H)、3.92(s, 6H)、6.31(d, J = 15.5 Hz, 1H)、6.42(d, J = 15.5 Hz, 1H)、6.82-7.47(m, 7H)、7.60-7.87(m, 3H)。

IR(KBr): 3660-3100、3370、3000、2945、2840、2195、1725、1672、1652、1618、1595、1580、1538、1512。

元素分析値(%): C₂₃H₂₁NO₅として

計算値(%): C, 70.58; H, 5.41; N, 3.58

実測値(%): C, 70.36; H, 5.59; N, 3.72

(2) 化合物(IIb-32)を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物(IIa-36)が得られる。(収率96%)

融点: 121-122°C

¹H NMR(DMSO): δ 3.81(s, 3H)、3.83(s, 3H)、6.36(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.68(d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.94(d, J = 15.8 Hz, 1H)、7.02(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.15-7.2

9 (m, 3 H)、7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1 H)、7.55 (d, J = 15.6 Hz, 1 H)、7.62 – 7.72 (m, 1 H)、7.94 (br s, 1 H)、10.28 (br s, 1 H)。

I R(KBr): 3640 – 2000, 3360, 2960, 2200, 1690, 1660, 1618, 1548, 1512.

元素分析値(%): C₂₂H₁₉NO₅ · 0.2H₂Oとして

計算値(%): C, 69.36; H, 5.13; N, 3.68

実測値(%): C, 69.24; H, 5.17; N, 3.67

(3) 化合物(IIa-36)90mg(0.229mmol)のDMF溶液(2.0ml)に氷冷下でトリエチルアミン35μl(0.252mmol)とWSCD·HCl(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)4.8mg(0.252mmol)とHO-Su(N-ヒドロキシコハク酸イミド)26.4mg(0.229mmol)を加える。室温で1時間搅拌後、トリエチルアミン224μl(1.61mmol)、ヒドロキシリルアミン塩酸塩80.5mg(1.16mmol)を加える。室温で終夜搅拌を続けた後、反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配する。有機層を水、飽和食塩水で洗净後、乾燥、滤過、濃縮をする。反応混合物にはまだ原料が半分ぐらい残っているので、もう一度同じ操作を繰り返す。すなわち、反応混合物のDMF溶液に氷冷下でトリエチルアミン35μl(0.251mmol)とWSCD-HCl 14.8.4mg(0.252mmol)とHO-Su 26.9mg(0.234mmol)を加える。室温で1時間搅拌した後、トリエチルアミン224μl(1.61mmol)ヒドロキシリルアミン塩酸塩80.5mg(1.17mmol)を加える。終夜室温で搅拌を続けた後、反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗净し、乾燥、滤過、濃縮をする。残渣をエーテルで数回洗净することにより目的物(I-41)16.2mg(0.041mmol)、純度84%、収率約15%が得られる。

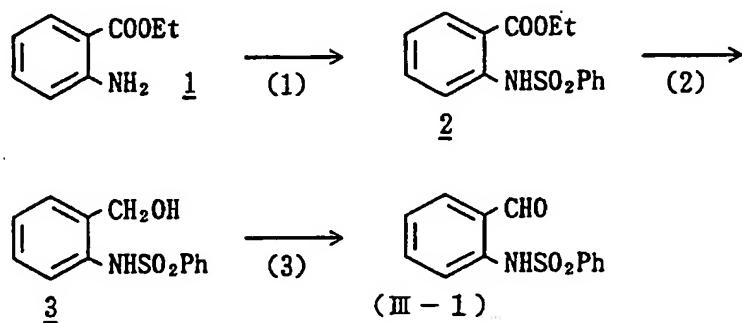
得られる。

¹H NMR(DMSO): δ 3.81(s, 3H)、3.83(s, 3H)、6.36(d, J = 15.8 Hz, 1H)、6.60–6.87(m, 2H)、7.02(d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.14–7.30(m, 3H)、7.38(t, J = 7.7 Hz, 1H)、7.45–7.73(m, 2H)、7.96(br s, 1H)、9.22(br s, 1H)、10.26(br s, 1H)、10.88(br s, 1H)。

質量分析

LSIMS m/z = 393 [M+H]

参考例1



(1) 原料1 25.20 g (0.153 mol) をジオキサン600mlに溶解し、5%NaHCO₃溶液800mlおよびNaHCO₃ 15gを加えて激しく攪拌する。ベンゼンスルホニルクロライド48.7ml (0.382 mol) のジオキサン溶液80mlを室温でゆっくり加えた後、約7時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄で乾燥、濃縮して粗製の化合物2を得る。これをトルエン-ヘキサンから再結晶して化合物2 29.24 g (0.0958 mol、収率63%)を得る。融点：90–92°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H); 4.33 (q, J=7.2Hz, 2

H); 6.98-7.10 (m, 1H); 7.32-7.58 (m, 4H); 7.64-7.74 (m, 1H); 7.77-7.98 (m, 3H); 10.7 (brs, 1H)

IR (KBr) : 2980, 1678, 1601, 1588

元素分析値 (%) C₁₅H₁₅NO₄Sとして

計算値 : C, 59.00; H, 4.95; N, 4.59; S, 10.50

実測値 : C, 58.88; H, 5.00; N, 4.58; S, 10.20

(2) 窒素気流下、化合物2 28.85 g (0.0945 mol) のTHF溶液300 mlに水素化アルミニウムリチウム5.32 g (0.140 mmol) を慎重に加えて、室温で約1時間攪拌する。過剰の還元剤を氷冷下で酢酸エチルおよび水を加えることにより分解し、酢酸エチルと2N塩酸に分配する。有機層を水、食塩水で洗浄後、MgSO₄で乾燥、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物を塩化メチレンーエーテルから再結晶することにより化合物3 22.34 g (0.0848 mol、収率90%)を得る。融点：127-128°C

¹HNMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.21 (brm, 1H); 4.37 (d, J=5.0Hz, 2H); 7.03-7.15 (m, 2H); 7.17-7.33 (m, 1H); 7.33-7.59 (m, 4H); 7.70-7.81 (m, 2H); 7.94 (brs, 1H)

IR (KBr) : 3440, 3070, 2805, 1583

元素分析値 (%) C₁₃H₁₃NO₃Sとして

計算値 : C, 59.30; H, 4.98; N, 5.32; S, 12.18

実測値 : C, 59.06; H, 4.94; N, 5.52; S, 11.89

(3) 化合物3 22.06 g (83.8 mmol) の塩化メチレン溶液1500 mlにモレキュラーシープ4A(粉末) 44 gとピリジニウムクロロクロメート32.5 g (151 mmol) を加えて室温で70分間攪拌する。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、塩化メチレンにて生成

すると化合物(I I I - 1) 20.46 g (78.3 mmol、収率94%)を得る。融点：120-122°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.10-7.24 (m, 1H); 7.40-7.65 (m, 5H); 7.71 (d, J=8.4Hz, 1H); 7.84-7.98 (m, 2H); 9.83 (s, 1H); 10.83 (brs, 1H)

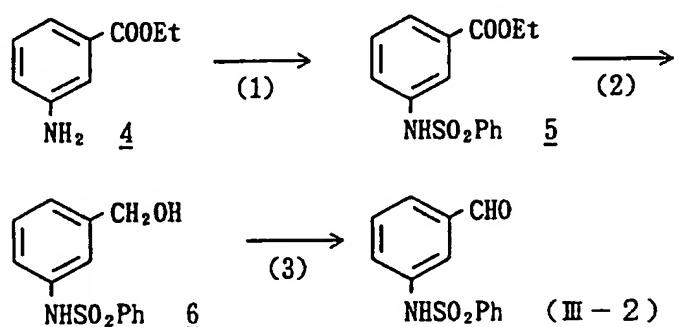
I R (KBr) : 3130, 2840, 2755, 1678, 1603, 1581

元素分析値(%) C₁₃H₁₁NO₃Sとして

計算値：C, 59.76; H, 4.24; N, 5.36; S, 12.27

実測値：C, 59.59; H, 4.30; N, 5.34; S, 11.99

参考例2



(1) 化合物4を参考例1(1)と同様に反応させることにより化合物5(収率：90%)を得た。融点：75-78°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (t, J=7.1Hz, 3H); 4.36 (d, J=7.1Hz, 2H); 7.12 (brs, 1H); 7.27-7.62 (m, 5H); 7.66-7.74 (m, 1H); 7.74-7.88 (m, 3H)

I R (KBr) : 3230, 2980, 1692, 1610, 1590, 1472, 1345, 1295, 1180, 1163, 1092, 759, 718, 685, 582, 553

元素分析値(%) C₁₅H₁₅NO₄Sとして

計算値：C, 59.00; H, 4.95; N, 4.59; S, 10.50

実測値 : C, 58.74; H, 4.99; N, 4.54; S, 10.45

(2) 化合物5を参考例1(2)と同様に反応させ、粗製の化合物6を得た。これを粗製のまま次の反応工程を実施した(収率:定量的)。

¹H NMR (CDCl₃) δ (粗生成物のもの) : 1.90 (brs, 1H); 4.60 (s, 2H); 6.83-7.31 (m, 4H); 7.08 (brs, 1H); 7.35-7.60 (m, 3H); 7.70-7.85 (m, 2H)

(3) 化合物6を参考例1(3)と同様に反応させて目的化合物(I-2)(収率:83%)を得られた。融点:104-105°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.17 (brs, 1H); 7.26-7.70 (m, 7H); 7.76-7.88 (m, 2H); 9.92 (s, 1H)

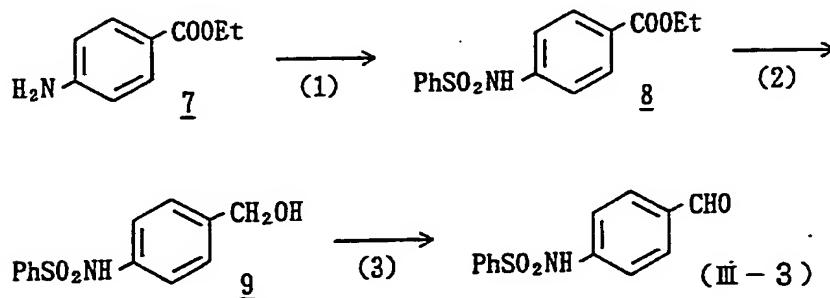
I R (KBr) : 3180, 2910, 1678, 1610, 1590, 1448, 1428, 1392, 1346, 1168, 1148, 1091, 728, 685, 588, 552

元素分析値(%) C₁₃H₁₁NOSとして

計算値: C, 59.76; H, 4.24; N, 5.36; S, 12.27

実測値: C, 59.53; H, 4.16; N, 5.23; S, 12.28

参考例3



(1) 化合物7を参考例1(1)と同様にスルホニル化すると化合物8が得られる(収率:86%)。融点:182-183°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H); 4.33 (q, J=7.2Hz, 2

H); 7.09-7.19 (m, 2H); 7.23 (brs, 1H); 7.40-7.62 (m, 3H); 7.80-7.98 (m, 4H)

I R (KBr) : 3235, 2990, 1692, 1610, 1513, 1411, 1343, 1318, 1292, 1158, 1092, 923, 765, 720, 688, 582, 567

元素分析値 (%) C₁₅H₁₅N₃O₄Sとして

計算値 : C, 59.00; H, 4.95; N, 4.59; S, 10.50

実測値 : C, 59.19; H, 5.06; N, 4.58; S, 10.22

(2) 水素化アルミニウムリチウム 3.93 g (0.104 mol) の THF 懸濁液 100 ml に化合物 8 15.44 g (0.0506 mol) の THF 溶液 140 ml をゆっくり滴下する。室温で 40 分間攪拌した後、参考例 1 (2) と同様の処理を行ない、エーテル-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶すると化合物 9 13.31 g (0.0506 mol、収率 : 100%) が得られる。融点 : 69.5 - 71.5 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (brs, 1H); 4.62 (s, 2H); 6.92 (brs, 1H); 7.00-7.12 (m, 2H); 7.18-7.30 (m, 2H); 7.35-7.60 (m, 3H); 7.73-7.84 (m, 2H)

I R (KBr) : 3420, 3150, 2940, 2870, 1613, 1515, 1340, 1312, 1155, 1092, 688, 582

元素分析値 (%) C₁₃H₁₃N₃O₃Sとして

計算値 : C, 59.30; H, 4.98; N, 5.32; S, 12.18

実測値 : C, 59.41; H, 5.05; N, 5.48; S, 12.07

(3) 化合物 9 を参考例 1 (3) と同様に反応させると化合物 (III-3) が得られる (収率 : 66%)。

融点 : 135.5 - 137 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.20-7.29 (m, 2H); 7.43-7.64 (m, 4H); 7.72

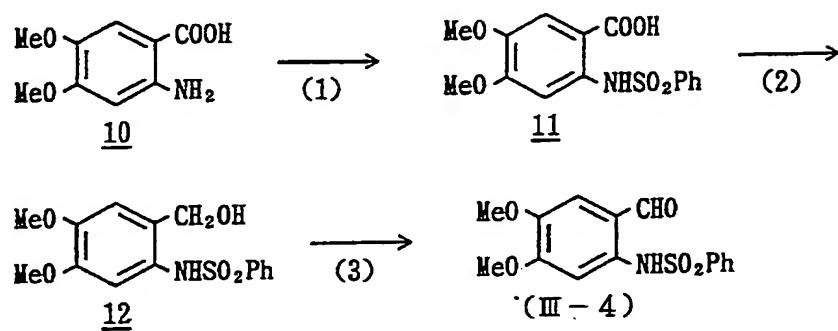
-7.83 (m, 2H); 7.85-7.94 (m, 2H); 9.88 (s, 1H)
 I R (KBr) : 3235, 2845, 1688, 1599, 1582, 1342, 1311, 1290, 121
 9, 1155, 1088, 910, 829, 721, 682, 628, 582, 563

元素分析値 (%) C₁₃H₁₁NO₃Sとして

計算値 : C, 59.76; H, 4.24; N, 5.36; S, 12.27

実測値 : C, 60.00; H, 4.39; N, 5.35; S, 12.05

参考例 4



(1) 化合物10 9.7 g (0.10 mol) に炭酸水素ナトリウム 2.5. 2 g (0.30 mol) を水 300 ml に溶かした溶液を加えて室温で 30 分間攪拌する。ジオキサン 50 ml を加えて、完全な溶液にしてからベンゼンスルホニルクロライド 15.3 ml (0.12 mol) のジオキサン溶液 50 ml を加える。室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルと濃塩酸を加えて分配する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過および濃縮を行ない、粗生成物11 33.6 g (0.099 mol、粗収率: 100%) を得る。これ以上精製せずに、次の還元反応を行なう。

(2) 化合物11 31.3 g (92.8 mmol) の THF 溶液 300 ml に水素化アルミニウムリチウム 3.53 g (93.0 mmol) を 1 時間以上かけて加える。室温で 30 分間攪拌した後、再び水素化アルミニウムリチウ

ム 1.77 g (46.6 mmol) を加える。徐々に温度を上げて、40°Cで30分間、45°Cで30分間、55°Cで4時間反応させる。反応液を0°Cに冷却して酢酸エチルと2N塩酸をこの順序で慎重に加えて、過剰の試薬を分解する。分配した有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、乾燥、濾過、濃縮する。得られた粗結晶12をエーテルで2~3回洗浄すると比較的純度の高い化合物12 28.0 g (86.6 mmol、93%) が得られる。これ以上精製せずに次の反応に付す。

融点：112~114°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (粗結晶のデータ) : 3.74 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 4.26 (s, 2H); 6.66 (s, 1H); 6.74 (s, 1H); 7.34 (brs, 1H); 7.38-7.64 (m, 3H); 7.66-7.80 (m, 2H)

(3) 化合物12を参考例1(3)と同様に反応させて、化合物(I I - 4) (収率：54%) が得られる。融点：140~142°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (s, 3H); 3.95 (s, 3H); 6.94 (s, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.37-7.60 (m, 3H); 7.76-7.90 (m, 2H); 9.64 (s, 1H)

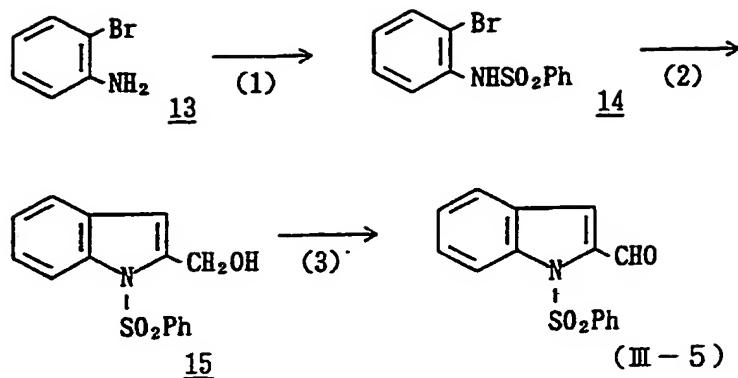
IR (Nujol) : 3130, 1650, 1604, 1580, 1519

元素分析値(%) C₁₅H₁₅NO₅Sとして

計算値: C, 56.06; H, 4.71; N, 4.36; S, 9.98

実測値: C, 55.93; H, 4.72; N, 4.39; S, 10.02

参考例5



(1) 化合物13を参考例1(1)と同様に反応させて、化合物14（収率：48%）を得る。融点：129-131°C

¹HNMR (CDCl₃) δ : 6.90-7.04 (m, 1H); 6.97 (brs, 1H); 7.23-7.34 (m, 1H); 7.36-7.60 (m, 4H); 7.68 (dd, J=8.2, 1.0Hz, 1H); 7.72-7.82 (m, 2H)

IR (KBr) : 3260, 3060, 1582, 1472, 1449, 1400, 1334, 1168, 1158, 1091, 902, 758, 723, 688, 588, 550

元素分析値(%) C₁₂H₁₀BrNO₂Sとして

計算値: C, 46.17; H, 3.23; N, 4.49; S, 10.27; Br, 25.60

実測値: C, 46.12; H, 3.20; N, 4.51; S, 10.23; Br, 25.72

(2) 化合物14 29.79 g (95.4 mmol) のベンゼン溶液300mlにトリエチルアミン80mlとパラジウムビストリフェニレンホスフィンジクロライド0.671 g (0.956 mmol) とヨウ化銅0.091 g

(0.478 mmol) とプロパギルアルコール16.7 ml (287 mmol) を加えて1晩加熱還流する。反応終了後、減圧下で濃縮を行ない、エーテルを加えて、不溶物を濾過して除く。シリカゲルクロマトグラフィーにて精製して目的物15 5.19 g (18.1 mmol、収率：19%) を油状

物として得られる。若干の溶媒を含んでいるがそのまま次の反応を行なう。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.11 (t, J=7.3Hz, 1H); 4.92 (d, J=7.3Hz, 2H); 6.67 (s, 1H); 7.17-7.63 (m, 6H); 7.77-7.90 (m, 2H); 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H)

(3) 化合物15を参考例1(3)と同様に反応させて、化合物(I I I-5)を得る(収率: 82%)。融点: 108-109°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.20-7.70 (m, 7H); 7.70-7.86 (m, 2H); 8.25 (d, J=8.6Hz, 1H); 10.53 (s, 1H)

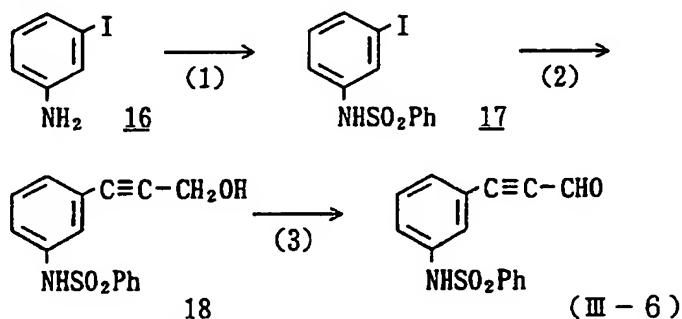
I R (KBr) : 3060, 2920, 1668, 1605, 1575, 1525, 1365, 1238, 1180, 1151, 1130, 1089, 1051, 751, 745, 719, 588, 578, 562, 549

元素分析値(%) C₁₅H₁₁NOSとして

計算値: C, 63.15; H, 3.89; N, 4.91; S, 11.24

実測値: C, 62.95; H, 3.94; N, 4.93; S, 11.09

参考例6



(1) 化合物16を参考例1(1)と同様に反応させることにより、化合物17(収率: 83%)を得る。融点: 101-102°C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.92 (brs, 1H); 6.93-7.14 (m, 2H); 7.35-7.64 (m, 5H); 7.73-7.88 (m, 2H)

I R (KBr) : 3241, 3280, 1590, 1479, 1395, 1330, 1157, 1091, 928, 778, 721, 685, 550 元素分析値(%) C₁₂H₁₀NO₂Sとして
計算値: C, 40.13; H, 2.81; N, 3.90; I, 35.33; S, 8.93
実測値: C, 39.93; H, 2.88; N, 3.94; I, 35.46; S, 8.71

(2) 化合物1-7を参考例5(2)と同様に反応を実施し(反応時間は加熱還流下2時間)、化合物1-8を油状物(収率: 63%)として得られる。若干の溶媒を含んだまま、次の反応に付す。

¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.94-2.03 (m, 1H); 4.47 (d, J=5.8Hz, 1H); 7.00-7.04 (m, 4H); 7.15 (s, 1H); 7.56-7.60 (m, 3H); 7.72-7.85 (m, 2H)

(3) 化合物1-8を参考例1(3)と同様に酸化反応に付すと、目的化合物(I II-6)が得られる(収率: 26%)。融点: 136-138°C

¹HNMR (CDCl₃) δ : 7.10 (brs, 1H); 7.17-7.40 (m, 4H); 7.40-7.65 (m, 3H); 7.75-7.88 (m, 2H); 9.40 (s, 1H)

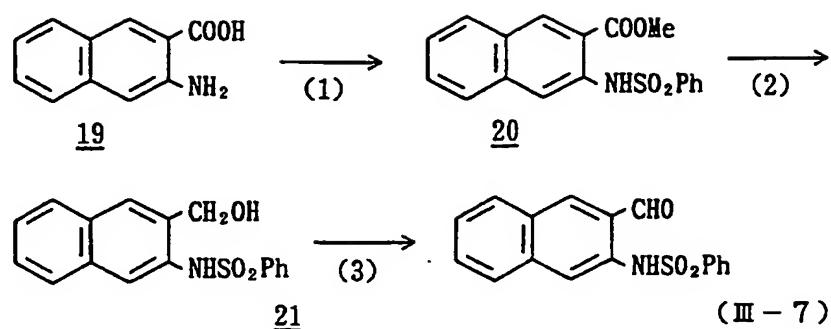
¹³CNMR (CDCl₃) δ : 88.45, 93.69, 120.62, 123.95, 125.15, 127.18, 129.31, 129.88, 129.97, 133.45, 137.11, 138.63, 176.71
I R (KBr) : 3190, 2180, 1628, 1580, 1504, 1415, 1349, 1172, 1152, 1021, 938, 781, 758, 721, 689, 676, 585, 552

元素分析値(%) C₁₅H₁₁NO₃S·0.1H₂Oとして

計算値: C, 62.75; H, 3.93; N, 4.88; S, 11.17

実測値: C, 62.69; H, 3.88; N, 4.90; S, 11.10

参考例7



(1) 窒素気流下、3-アミノ-2-ナフトエ酸19 2.5.2 g (純度80%、108 mM) を250mlのメタノールに懸濁させて、攪拌下、乾燥した塩酸ガスを通じながら、7時間軽く加熱還流する。濃縮後、ベンゼンを加えて再び濃縮するとメチルエステル体の塩酸塩が得られる。これをそのまま450mlの塩化メチレンに懸濁させて0℃でトリエチルアミン120ml (108 mM × 8)、ベンゼンスルホニルクロライド27.6ml (108 mM × 2) を加えて、室温で4時間攪拌する。反応液を塩化メチレンと2N塩酸に分配して、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後濃縮する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、塩化メチレン-エーテルより再結晶を行なうと化合物20 1.78 g (34.5 mM、収率：32%) が得られる。融点：170-172℃
¹H NMR (CDCl₃) δ : 3.91 (s, 3H); 7.32-7.62 (m, 5H); 7.75-7.90 (m, 4H); 8.09 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 10.40 (s, 1H)
IR (Nujol) : 3130, 1680, 1513
元素分析値 (%) C₁₈H₁₅NO₄Sとして
計算値 : C, 63.33; H, 4.43; N, 4.10; S, 9.39
実測値 : C, 63.08; H, 4.48; N, 3.89; S, 9.19
(2) 化合物20を参考例1(2)と同様に還元し、粗生成物を得る。

これを酢酸エチルへキサンより再結晶して、化合物2-1を得る（収率：85%）。

融点：145—146°C

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.15-2.23 (m, 1H); 4.49 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H); 7.32-7.57 (m, 6H); 7.68-7.84 (m, 4H); 7.95 (s, 1H); 8.16 (s, 1H)
IR (Nujol) : 3450, 3075

元素分析値 (%) $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ として

計算値：C, 65.16; H, 4.82; N, 4.47; S, 10.23

実測値：C, 65.09; H, 4.94; N, 4.46; S, 10.07

(3) 化合物2-1を参考例1(3)と同様に酸化して、粗生成物を得る。これを塩化メチレンへキサンより再結晶して、目的物(I-II-7)を得る（収率：87%）。融点：205—207°C

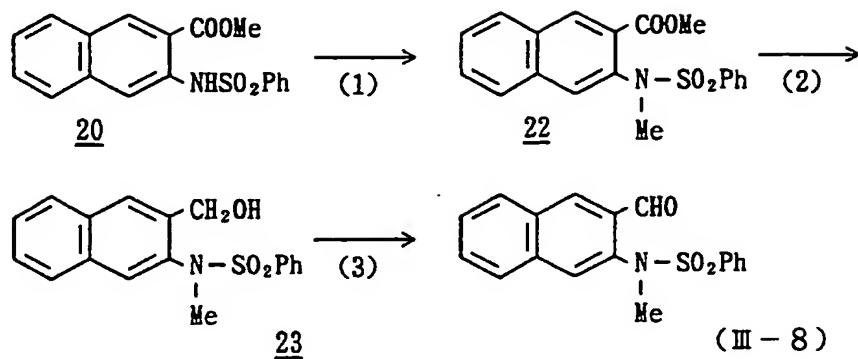
^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.35-7.54 (m, 4H); 7.59-7.69 (m, 1H); 7.77-7.94 (m, 4H); 8.06 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 9.96 (s, 1H); 10.47 (s, 1H)

IR (Nujol) : 3175, 1667, 1511, 1409

元素分析値 (%) $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ として

計算値：C, 65.58; H, 4.21; N, 4.50; S, 10.30

実測値：C, 65.51; H, 4.24; N, 4.39; S, 10.21

参考例 8

(1) 参考例 7 (1) で得られた化合物20を実施例 14 (1) と同様にN-メチル化反応に付し、粗生成物を得る。これをエーテル-ヘキサンにて再結晶して化合物22を得る(収率：92%)。融点：124-125℃

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.38 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 7.34 (s, 1H); 7.42-7.71 (m, 8H); 7.88-7.96 (m, 1H); 8.42 (s, 1H)

IR (Nujol) : 1715, 1350

元素分析値(%) C₁₈H₁₇NO₄Sとして

計算値: C, 64.21; H, 4.82; N, 3.94; S, 9.02

実測値: C, 64.10; H, 4.86; N, 3.87; S, 8.85

(2) 化合物22を参考例 1 (2) と同様に還元して、粗生成物を得る。これをエーテル-ヘキサンより再結晶して、化合物23を得る(収率：95%)。

融点：125-126℃

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.05 (brs, 1H); 3.27 (s, 3H); 4.88 (brs, 1H); 5.09 (brs, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.38-7.62 (m, 5H); 7.65-7.75 (m, 4H); 7.87 (d, J=8.0Hz, 1H); 8.06 (s, 1H)

IR (Nujol) : 3540, 1334, 1160

元素分析値 (%) C₁₈H₁₇NO₃Sとして

計算値 : C, 66.04; H, 5.23; N, 4.28; S, 9.79

実測値 : C, 66.08; H, 5.25; N, 4.33; S, 9.70

(3) 化合物23を参考例1(3)と同様に酸化して粗生成物を得る。

これを塩化メチレン-ヘキサンより再結晶して、目的化合物(I I I - 8)を得る(収率: 98%)。融点: 185~187°C

¹HNMR (CDCl₃) δ : 3.36 (s, 3H); 7.12 (s, 1H); 7.42-7.70 (m, 8H); 7.98-8.04 (m, 1H); 8.56 (s, 1H); 10.56 (s, 1H)

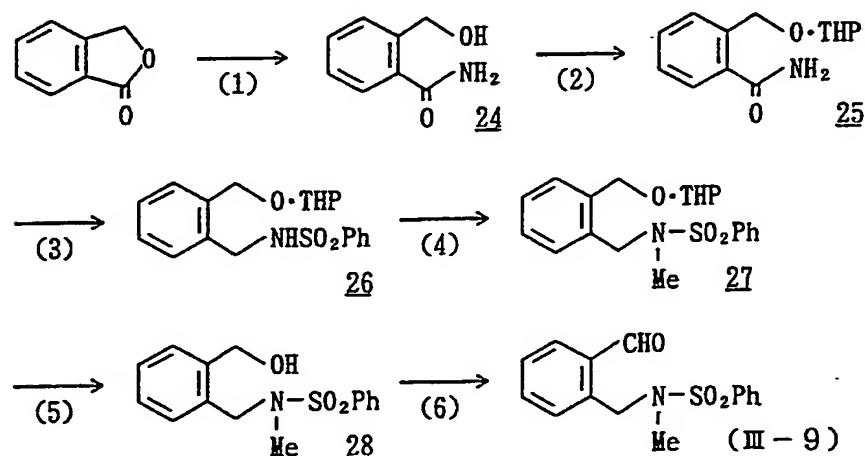
IR (Nujol) : 1685, 1626, 1350

元素分析値 (%) C₁₈H₁₅NO₃Sとして

計算値 : C, 66.44; H, 4.65; N, 4.30; S, 9.85

実測値 : C, 66.24; H, 4.60; N, 4.39; S, 9.81

参考例9



THP : テトラヒドロピラン

(1) フタライド10g (74.6mm) を60ccのメタノールおよび4ccの塩化メチレンに溶解させて、0°Cで30分間アンモニアガス

を通じる。反応液を室温で6日間放置した後、濃縮すると粗結晶を得る。これを塩化メチレンより再結晶して化合物24 2.31 g (15.3 mM、収率：20%)を得る。

融点：147-149°C

¹H NMR (DMSO) δ : 4.62 (d, J=5.4Hz, 2H); 5.28 (t, J=5.4Hz, 1H); 7.25-7.58 (m, 5H); 7.88 (brs, 1H)

元素分析値(%) C₈H₉NO₂として

計算値：C, 63.56; H, 6.00; N, 9.27

実測値：C, 63.26; H, 5.99; N, 9.22

(2) 化合物24 2.10 g (13.9 mM) をTHF 20 ml およびDMF 14 ml に懸濁させて室温で蒸留した3,4-ジヒドロ-2H-ピラン 11.25 ml (13.9 mM × 8.9) およびp-トルエンスルホン酸・1水和物 200 mg (13.9 mM × 0.076) を懸濁液に加えて、室温で一晩攪拌する。反応後、酢酸エチルと5%NaHCO₃水溶液とに分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄する。その後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られたものをエーテル-ヘキサンより再結晶して化合物25 1.49 g (6.3 mM、収率：46%)を得る。融点：92-94°C

IR (Nujol) : 3380, 3185, 1647, 1625, 1400, 1388, 1127, 1033

元素分析値(%) C₁₃H₁₇NO₃として

計算値：C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95

実測値：C, 66.33; H, 7.28; N, 6.08

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.28-1.87 (m, 6H); 3.49-3.62 (m, 1H); 3.80-3.94 (m, 1H); 4.69 (d, J=11.8Hz, 1H); 4.75 (brs, 1H); 4.94 (d, J=11.8Hz, 1H); 5.96 (brs, 1H); 7.27 (brs, 1H); 7.34-7.52 (m,

3H); 7.74-7.83 (m, 1H)

(3) 化合物25 1.45 g (6.16 mM) を15mlのTHF溶液に溶解させて、水素化リチウムアルミニウム468mg (6.16 mM×2) のTHF懸濁溶液 15mlに室温で滴下する。滴下後、そのまま室温で3時間攪拌し、反応液に0°Cで酢酸エチル、水の順でゆっくり加えて、過剰の試薬を分解させる。その後、反応物をデカンテーションにより酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗後、濃縮する。これをこのまま25mlの塩化メチレンにて溶解させて0°Cでトリエチルアミン2.56ml (6.16 mM×3)、ベンゼンスルホニルクロリド789μl (6.16 mM) を加えて、0°Cで1時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと冷却した希シュウ酸水溶液とで分配し、有機層を水、5%NaHCO₃水溶液、水、飽和食塩水にて順次洗浄する。乾燥後、濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の化合物26 1.34 g (3.71 mM、収率: 60%)を得る。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.49-1.90 (m, 6H); 3.48-3.60 (m, 1H); 3.80-3.92 (m, 1H); 4.20 (d, J=6.4Hz, 2H); 4.43 (d, J=11.4Hz, 1H); 4.58-4.68 (m, 1H); 4.71 (d, J=11.4Hz, 1H); 5.84 (t, J=6.4Hz, 1H); 7.09-7.31 (m, 4H); 7.39-7.59 (m, 3H); 7.79-7.90 (m, 2H)

(4) 化合物26 1.34 g を実施例14(1)と同様にN-メチル化反応を行ない、粗生成物を得る。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、油状の化合物27 1.17 g (3.11 mM、収率: 84%)を得る。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.46-1.92 (m, 6H); 2.58 (s, 3H); 3.46-3.57 (m, 1H); 3.78-3.91 (m, 1H); 4.14 (d, J=14.0Hz, 1H); 4.36 (d, J=4.0Hz, 1H); 4.58 (d, J=12.0Hz, 1H); 4.66-4.72 (m, 1H); 4.80 (d,

$J=12.0\text{Hz}$, 1H); 7.24-7.43 (m, 4H); 7.51-7.68 (m, 3H); 7.83-7.91 (m, 2H)

(5) 化合物27. 17 g (3.11 mM) を 20 ml の THF に溶解して、2 N 塩酸を 4 cc を加えて 24 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液、水、飽和食塩水にて洗浄し乾燥後濃縮する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製すると、油状の化合物28が得られる。これを酢酸エチル-ヘキサンより結晶化すると、無色結晶 693 mg (2.38 mM、収率: 76%) が得られる。融点: 79-80 °C

IR (Nujol) : 3530, 1165, 1089, 1008, 574

元素分析値 (%) C₁₅H₁₇NO₃Sとして

計算値: C, 61.83; H, 5.88; N, 4.81; S, 11.00

実測値: C, 61.65; H, 5.87; N, 4.80; S, 10.75

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (s, 3H); 4.23 (s, 2H); 4.86 (s, 2H); 7.15-7.48 (m, 4H); 7.55-7.72 (m, 3H); 7.82-7.91 (m, 2H)

(6) 化合物28を参考例 1 (3) と同様に酸化し、粗生成物を得る。これを酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、化合物 (III-9) を得る (収率: 96%)。融点: 105-107 °C

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.70 (s, 3H); 4.70 (s, 2H); 7.48-7.94 (m, 9H); 10.20 (s, 1H)

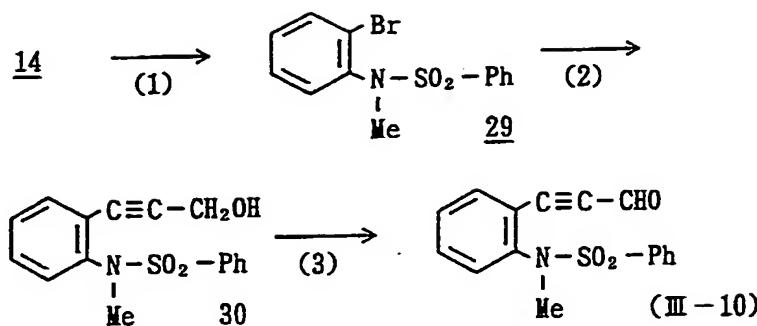
IR (Nujol) : 1685, 1600, 1206, 1168, 1157, 923

元素分析値 (%) C₁₅H₁₅NO₃Sとして

計算値: C, 62.27; H, 5.23; N, 4.84; S, 11.08

実測値: C, 62.18; H, 5.24; N, 4.95; S, 11.05

参考例 10



(1) 化合物14を実施例14(1)と同様に反応させると化合物29が得られる(収率:70%)。融点:74-75°C

¹HNMR(CDCl₃):

3.21(s, 3H); 7.11-7.34(m, 3H); 7.46-7.67(m, 4H); 7.76-7.87(m, 2H)

IR(KBr): 3060, 2970, 2930, 1581

元素分析値(%) C₁₃H₁₂BrNO₂Sとして

計算値: C, 47.87; H, 3.71; Br, 24.49; N, 4.29; S, 9.83

実測値: C, 47.69; H, 3.76; Br, 24.23; N, 4.30; S, 9.89

(2) 化合物29を参考例5(2)と同様に反応させて化合物30を得る(収率:63%)。若干の溶媒を含んだまま次の工程に付す。

¹HNMR(CDCl₃): 3.26(s, 3H); 4.16-4.29(brm, 2H); 7.14-7.67(m, 7H); 7.74-7.83(m, 2H)

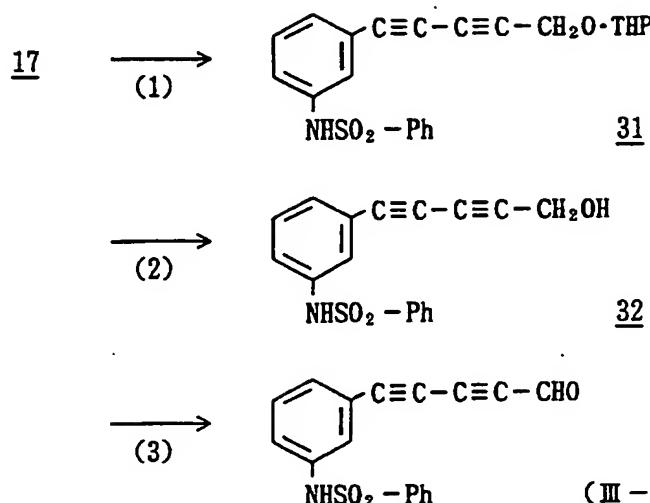
(3) 化合物30を参考例1(3)と同様に反応させて化合物(III-10)を得る(収率:55%)。

¹HNMR(CDCl₃): 3.31(s, 3H); 7.10-7.66(m, 7H); 7.68-7.80(m, 2H); 9.12(s, 1H)

¹³CNMR(CDCl₃): 38.57, 90.88, 91.75, 119.74, 127.80, 128.39,

129.15, 130.72, 132.13, 132.95, 135.21, 138.08, 143.98, 175.98

参考例 1 1



(1) 化合物 17 にテトラヒドロピラニルオキシペントー 2, 4-ジインを参考例 5 (2) と同様に反応させて化合物 31を得る (収率: 18 %)。若干の溶媒を含んだまま次の反応を実施する。

¹H NMR (CDCl₃) : 1.44-1.95 (m, 6H); 3.48-3.63 (m, 1H); 3.76-3.92 (m, H); 4.40 (s, 2H); 4.84 (t, J=3.0Hz, 1H); 6.95 (brs, 1H); 7.07-7.30 (m, 4H); 7.40-7.63 (m, 3H); 7.75-7.87 (m, 2H)

(2) 化合物 31 1.67 g (2.95 mmol) の THF 溶液 1.9 mL に 2 N 塩酸 4.8 mL を加えて室温で 1 晚攪拌する。反応液を 5% 炭酸水素ナトリウム溶液と酢酸エチルに分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、MgSO₄ にて乾燥、濃縮を行なう。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製した後、更に塩化メチレン-ヘキサン系より再結晶して化合物 32 0.690 g (2.22 mmol、収率: 75%) を得る。

融点: 116-117°C

¹H NMR (CDCl₃) : 1.60-2.00 (brm, 1H); 4.42 (s, 2H); 7.00 (brs,

¹H): 7.05–7.30 (m, 4H); 7.40–7.63 (m, 3H); 7.72–7.85 (m, 2H)
¹³C NMR (CDCl_3): 51.66, 70.16, 73.91, 77.37, 80.98, 122.44,
 122.60, 124.98, 127.15, 129.20, 129.54, 129.58, 133.32, 136.59,
 138.68

I R (KBr) : 3420, 3160, 2950, 2860, 2230, 1600, 1580, 1505

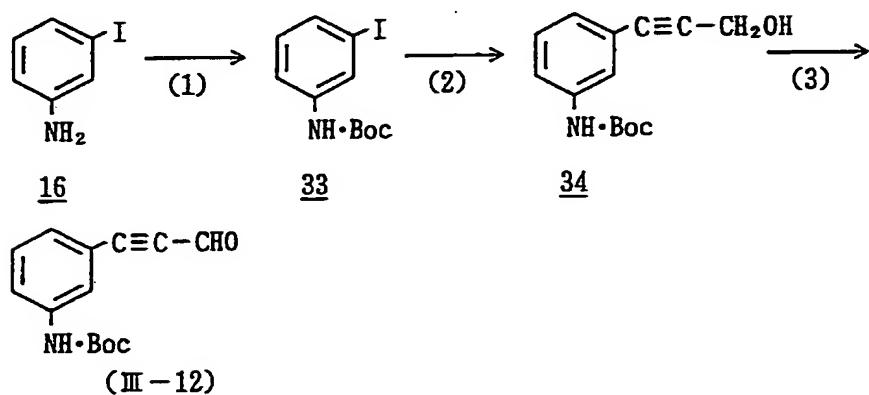
元素分析値(%) C₁₇H₁₃N₀₃Sとして

計算值 : C, 65.58; H, 4.21; N, 4.50; S, 10.30

実測値 : C, 65.42; H, 4.23; N, 4.32; S, 10.10

(3) 化合物3-2を参考例1(3)と同様に反応させると化合物(I I - 11)を得る。不安定な物質であるのでそのまま次の反応(ここでは、実施例20)に付す。

参考例 1 2



(1)窒素気流下、m-ヨードアニリン16 38.27g(175mmol)のメタノール溶液(300ml)にジーt-ブチルジカルボネート47.7ml(208mmol)を氷冷下で加える。室温で終夜攪拌をした後、反応を完結させるために35℃でさらに4時間攪拌を続ける。反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配した後、有機層を水、5%NaHCO₃水溶液、水、飽和食塩水

の順で洗浄し、乾燥、濾過、濃縮を行う。粗生成物をヘキサンから再結晶をすることにより目的物33 50.62g(159mmol、収率92%)を得る。融点: 73-74°C

¹HNMR(CDCl₃): δ 1.51(s, 9H)、6.43(br s, 1H)、6.99(t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.21-7.30(m, 1H)、7.32-7.40(m, 1H)、7.83(t, J = 2.0 Hz, 1H)。

IR(Nujol): 3290、2930、2850、1712、1688、1595、1530。

元素分析値(%): C₁₁H₁₄NO₂Iとして

計算値(%): C, 41.40; H, 4.42; N, 4.39; I, 39.76

実測値(%): C, 41.35; H, 4.43; N, 4.57; I, 39.76

(2)化合物33を触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い、参考例5(2)と同様に反応させ、粗生成物をシリカゲルカラムクロクトグラフィーによりおおまかに精製し、若干の不純物を含む目的物34を得る。(収率52%)

¹HNMR(CDCl₃): δ 1.52(s, 9H)、4.47(s, 2H)、6.53(br s, 1H)、7.10(dt, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H)、7.14-7.35(m, 2H)、7.46-7.54(br m, 1H)。

(3)窒素気流下、ジメチルスルホキシド606ml(85.4mmol)の塩化メチレン溶液50mlをドライアイスーアセトンバスで-55°Cに冷却する。オキザリルクロライド3.73ml(42.8mmol)をゆっくり滴下し、-55°Cのまま40分間攪拌を続ける。次に、化合物34 8.80g(35.6mmol)の塩化メチレン溶液100mlを20分以上かけて反応液に加え、さらに-55°Cのまま40分間攪拌を続ける。最後にトリエチルアミン14.88ml(107mmol)をゆっくり加え、5分後、ドライアイスーアセトンバ

スを除く。45分間攪拌を続け、反応温度を室温に戻した後、反応液を酢酸エチルと2N塩酸に分配する。有機層を水、5%NaHCO₃水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濾過、濃縮を行う。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、酢酸エチルへキサンより再結晶すると目的物(III-12)7.88g(32.1mmol、収率90%)が得られる。

融点: 154-156°C

¹H NMR(CDCl₃): 1.53(s, 9H)、6.55(br s, 1H)、7.22-7.30(m, 2H)、7.34(dd, J=7.4, 0.5Hz, 1H)、7.44(dt, J=7.4, 2.1Hz, 1H)、7.68-7.76(br m, 1H)、9.41(s, 1H)。

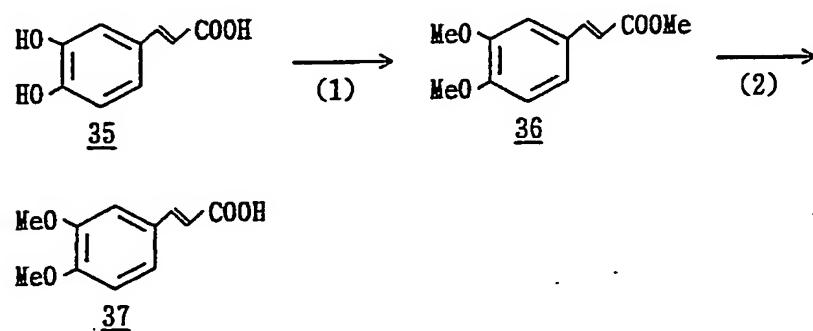
IR(Nujol): 3320、2930、2180、1728、1658、1590、1551。

元素分析値(%): C₁₄H₁₅NO₃・0.3H₂Oとして

理論値(%): C, 67.08; H, 6.27; N, 5.59

実測値(%): C, 67.21; H, 6.19; N, 5.50

参考例13



(1) 原料35 10.0g(55.5mmol)のアセトン溶液800mlに炭酸カリウム122.74g(88.8mmol)とジメチル硫酸42.0ml(444m

mol)を加えて2時間半加熱還流する。冷却後、炭酸カリウムを濾過して除き、濾液を濃縮する。残渣を酢酸エチルと2N塩酸に分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、酢酸エチルへキサンより再結晶すると目的物3-6が10.062g(45.3mol、収率82%)得られる。

融点: 68-69°C

¹HNMR(CDCls): 3.80(s, 3H)、3.92(s, 6H)、1.32(d, J = 15.9Hz, 1H)、6.87(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.03-7.15(m, 2H)、7.64(d, J = 15.9Hz, 1H)。

IR(KBr): 2950、2840、1696、1626、1598、1590、1511。

元素分析値(%): C₁₂H₁₄O₄として

計算値(%): C, 64.85; H, 6.35

実測値(%): C, 64.66; H, 6.41

(2) 化合物3-6を実施例7(2)と同様に加水分解すると目的物3-7が得られる。(収率96%)

融点: 183°C

¹HNMR(CDCls): 3.92(s, 6H)、6.33(d, J = 15.9Hz, 1H)、6.89(d, J = 8.2Hz, 1H)、7.05-7.20(m, 2H)、7.74(d, J = 15.9Hz, 1H)。

IR(KBr): 3680-2000、2930、2830、2560、1680、1625、1598、1582、1513。

元素分析値(%): C₁₁H₁₂O₄として

計算値(%): C, 63.45; H, 5.81

実測値(%): C, 63.36; H, 5.80

上記実施例で得た化合物の活性を実験例に記載の方法で調べた。

実験例 1

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞の細胞増殖阻害の検定

ヒト血管内皮細胞は、ヒト臍帯静脈よりコラゲナーゼ酵素溶液により灌流法により得られ、M199培地 (Gibco社) に20%ウシ胎児血清 (FBS、Gibco社)、 $100\mu\text{g}/\text{ml}$ endothelial mitogen (フナコシ)、 $90\mu\text{g}/\text{ml}$ ヘパリン、 $50\text{ IU}/\text{ml}$ ペニシリン、 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシンを添加した培養液にて継代維持されたものを使用した。20%FBS含有M199培地中に懸濁した 1×10^4 個のヒト血管内皮細胞 液 $100\mu\text{l}$ を96穴培養皿 (Sumitomo Bakelite、MS-3096F) に播種し、ガス恒温槽で培養した。翌日、種々の濃度の検体を含む培地 $10\mu\text{l}$ を加えた。検体はジメチルスルホキシド (以下、DMSO) 溶液に溶解し、DMSO 終濃度が0.25%以下になるように培養液にて希釈した。3日間培養の後、 $3\text{ mg}/\text{ml}$ のMTT溶液 (3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムプロマイドを培養液に溶解) を $50\mu\text{l}$ 加えて、4時間保温した。その後、 $50\mu\text{l}$ の20%SDS溶液 (ソジウムドデシルスルフェートを 0.02 N HCl に溶解) を加えて、1時間保温して、細胞およびMTT色素を可溶化し、分光光度計にてOD 570値を測定した。検体を加えない対照群のOD値を100%とし、50%のOD値を与える化合物濃度、IC₅₀値により各検体の内皮細胞増殖阻害活性を比較検討した。結果を以下の表1に示す。結果を表1に示す。

表1

化合物番号	MTT法 (IC ₅₀ μM)
I-9	25.6
I-10	20.4
I-18	13.8
I-19	26.7

実験例2ヒト臍帯静脈血管内皮細胞への白血球接着に対する阻害活性の検定

ヒト血管内皮細胞は、ヒト臍帯静脈により、コラゲナーゼ酵素溶液による灌流法により得られ、M199培地 (Gibco社) に20%ウシ胎児血清 (FBS)、100 μg/ml endothelial mitogen (フナコシ)、90 μg/mlヘパリン、50 IU/mlペニシリン、50 μg/mlストレプトマイシンを添加した培養液にて継代維持されたものを使用した。HL60細胞 (ヒト骨髓性白血病細胞) はFlow社から購入し、10%FBS含有RPMI1640の培養液にて継代維持されたものを使用した。

10%FBS含有Dulbecco's Modified Essential Medium (DMEM) 中に懸濁した 1×10^4 個のヒト血管内皮細胞液200 μlを96穴培養皿 (スミトモベークライト) に播種し、ガス制御恒温槽で培養した。4時間後、種々の濃度の検体を含む培地4 μlを加えた。検体は、DMSOに溶解し、DMSO終濃度が0.25%以下になるように培養液にて希釈した。16時間後、 1×10^4 μl/m1のTNF溶液 (腫瘍壊死因子を培養液に溶解) を4 μl加え、4時

間保温した。その後、検体を含む培養液を吸引漉過し、10%FBS含有D MEM液にて3度洗浄後、10%FBS含有D MEM液に懸濁した 3×10^5 個のHL-60細胞液 $200\mu l$ を添加し、37°Cで30分間保温した。上清を吸引除去後、10%FBS含有D MEM液で2度洗浄し、0.25%Rose Bengal溶液（リン酸緩衝生理食塩水に溶解）を $100\mu l$ 加えた。室温で5分間静置後、上清を吸引除去し、10%FBS含有D MEM液で2度洗浄し、エタノール／リン緩衝生理食塩水混合液（1:1）を加えて30分間放置し、Rose Bengal色素を可溶化して、分光光度計にてOD₅₇₀値を測定した。検体を加えない対照群のOD値を100%とし、50%のOD値を与える化合物濃度、IC₅₀値により各検体の、内皮細胞への白血球接着阻害活性を比較検討した。結果を以下の表2に示す。

表2

化合物番号	IC ₅₀ (μM)	化合物番号	IC ₅₀ (μM)
I-7	4.5	I-17	8.3
I-9	6.5	I-18	2.5
I-10	5.3	I-19	6.3
I-11	6.4		

使用した培養液：ダルベッコ、イーグルMEM培地（日本製薬）9、5g、7%炭酸水素ナトリウム 20ml を蒸留水に加え、ついで終濃度10容量%となるように牛の胎児血清（Flow Laboratories, Inc）を添加して調整した。住友ベークライト社製の96穴プラスチックディッシュに上記培養液 $100\mu l$ 、ras遺伝子で形質転換したNI

H3T3細胞を 5×10^3 細胞／穴で接種し、37°Cで5%炭酸ガスインキュベータ内で24時間培養した。次に被験検体を2倍希釈濃度列で添加し、24時間後に細胞の形態を観察し、脱形質転換活性を求めた。結果を以下の表3に示す。

表3

r a s 遺伝子で形質転換した細胞の最小脱形質転換活性濃度

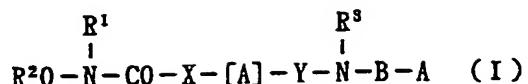
化合物番号	MIC(μM)
I-4	1.6
I-7	0.20
I-9	3.2
I-10	0.30
I-11	0.60
I-12	3.1
I-17	3.2
I-18	0.039
I-19	0.30
I-20	0.60

産業上の利用可能性

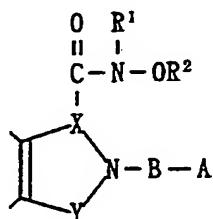
上記のごとく、本発明の式(I)で示される化合物は、血管内皮細胞増殖抑制作用、リンパ球接着因子発現抑制作用、r a s 遺伝子による脱形質転換作用有し、細胞増殖を抑制し、炎症、腫瘍に有効である。

請求の範囲

1. 式(I) :



(式中、[A]はそれぞれ置換されていてもよい芳香環または芳香族複素環；Aは水素またはそれぞれ置換されていてもよいアリールもしくは芳香族複素環基；Bは単結合または $-\text{B}_1-\text{B}_2-$ で示される2価の基であり、 B_1 は $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を表し、 B_2 はアルキレン、アルケニレン、アルキレンオキシまたはアルケニレンオキシを表す。Xは置換されていてもよいアルキレンであり該アルキレンは鎖中にO、SまたはNのヘテロ原子が介在していてもよく、更に不飽和結合を有していてもよい；Yは単結合、ヘテロ原子または置換されていてもよいアルキレンであり該アルキレンは鎖中にヘテロ原子が介在していてもよく、更に不飽和結合を有していてもよい；またXはYに結合する窒素原子と一緒にになって下記式：



で示される5員以上の含窒素ヘテロ環を形成してもよい； R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して水素、それぞれ置換されていてもよい低級アルキルまたはアリール基を意味する。)

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

2. 5員以上の含窒素ヘテロ環がピロールである請求項1記載の化合物。

3. 請求項 1 に記載の式 (I) の化合物と製薬上許容される担体とを含有する抗腫瘍剤。
4. 請求項 1 に記載の式 (I) の化合物と製薬上許容される担体とを含有する抗炎症剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07C259/06, 311/08, 311/21, C07D209/18, A61K31/16, 31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07C259/06, 311/08, 311/21, C07D209/18, A61K31/16, 31/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Vol. 31, No. 8, (1983), Kuniyoshi Tanaka et al., "Syntheses and Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Hydroxamic Acid and Acid Hydrazides", p. 2810-2819	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 12, 1993 (12. 02. 93)

Date of mailing of the international search report

March 2, 1993 (02. 03. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁸ C07C 259/06, 311/08, 311/21, C07D 209/18,
A61K 31/16, 31/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁸ C07C 259/06, 311/08, 311/21, C07D 209/18,
A61K 31/16, 31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 第31巻, 第8号, (1983), Kuniyoshi Tanaka, et al 「Syntheses and Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Hydroxamic Acid and Acid Hydrazides」, p. 2810-2819	1-4

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 12.02.93	国際調査報告の発送日 02.03.93
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 小澤菊雄 電話番号 03-3581-1101 内線 3442